



KERNFORSCHUNGSANLAGE JÜLICH GmbH
Institut für Medizin

**Myokarduntersuchungen
mit $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure**

von

Anton Höck
—

Düsseldorf 1982
— —

Jülich 1982
—

Myokarduntersuchungen mit 17-¹²³J-Heptadecansäure

von

Anton Höck

Habilitationsschrift

Jülich 1982



V O R W O R T

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. L.E. Feinendegen. Für seine ständige Unterstützung bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Den Herren Dr. Erbel, Dr. Freundlieb, Dr. Lösse, Dr. Rafflenbeul und Prof. Dr. Vyska danke ich sehr herzlich für die stets freundliche Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt den Herren Prof. Dr. Loogen und Prof. Dr. Hollmann, deren großzügige Unterstützung einen großen Teil der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. Stöcklin und Dr. Machulla danke ich für die Bereitstellung der verwandten Radiopharmaka.

Herrn Schmid danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Erfassung und Auswertung der Daten.

Weiterhin danke ich Frau Janz und Herrn Strang für die stets bereitwillige technische Assistenz.

Den Damen Frl. Beaujean und Frl. Schmitz bin ich sehr dankbar für die Hilfe bei der Herstellung des Manuskripts.

<u>1.</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1.	Historischer Überblick über den Myokardstoffwechsel	1
1.2.	C-14 markierte Fettsäuren	6
1.3.	Gammastrahlen emittierende Isotope zur Markierung von Fettsäuren	6
<u>2.</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	13
2.1.	Produktionsverfahren für ^{123}J	13
2.2.	Synthese der ^{123}J markierten Heptadecansäure	14
2.3.	Tierexperimentelle Untersuchungen	16
2.3.1.	In-vitro-Experimente an NMRI-Mäusen	16
2.3.2.	In-vivo-Experimente an Kaninchen	17
2.4.	Untersuchungen am Menschen	17
2.4.1.	Statische Szintigraphie	17
2.4.2.	Dynamische Aufnahmen	18
2.5.	Korrekturverfahren für das J-123 im Blut und Interstitium, d.h. für das nicht von den Myokardzellen gebundene J-123	19
<u>3.</u>	<u>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</u>	25
3.1.	<u>Tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse</u>	
3.1.1.	In-vitro-Ergebnisse an NMRI-Mäusen	25
3.1.2.	In-vivo-Ergebnisse an Kaninchen	33
3.2.	<u>Untersuchungsergebnisse an herzgesunden Probanden und Patienten mit kardialen Erkrankungen</u>	
3.2.1.	Herzgesunde Probanden	37
3.2.2.	Herzgesunde Probanden, Kinetik der $^{17}\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Herzen	44
3.2.3.	Patienten mit koronarer Herzerkrankung	48
3.2.4.	Der Einfluss einer aortokoronaren Bypass-Operation auf den Fettsäurestoffwechsel des Myokards	66
3.2.5.	Der Einfluss eines Rehabilitationstrainings auf den Fettsäurestoffwechsel des Myokards	72
3.3.	<u>Untersuchungsergebnisse von Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie (CCM)</u>	77
<u>4.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	86
<u>5.</u>	<u>LITERATUR</u>	90
<u>6.</u>	<u>ANHANG: Programm</u>	1 - 35

EINLEITUNG

1.1. Historischer Überblick über den Myokardstoffwechsel

Quantitative Stoffwechselstudien im intakten Organismus begannen mit den Untersuchungen von CHAUVEAU im Jahre 1887 (1-4). CHAUVEAU konstatierte in seinem ersten Artikel (1), daß es keine bedeutendere Fragestellung in der Physiologie gibt als die Beziehung zwischen chemischem Substrat auf der einen Seite und mechanischer Arbeit eines Muskels auf der anderen. CHAUVEAU begann seine Publikation mit den Worten: "Das Problem, das gelöst werden muß, besteht darin, für ein gegebenes Muskelgewicht ... die Blutmenge für eine gegebene Zeit zu bestimmen, die den Muskel durchfließt, um ihn mit Nährstoffen zu versorgen; (2) die Menge an Sauerstoff zu bestimmen, die das Muskelgewebe absorbiert und gleichzeitig die Menge an CO_2 zu messen, die es in derselben Zeit abgibt und schließlich solche Substanzen zu erfassen, die den Kohlenstoffgehalt in diesem Endprodukt verursachen (1)".

Seine Experimente führte CHAUVEAU an dem Levator labii superior eines Pferdes durch. Dieser Muskel ist leicht zugänglich und kann je nach Erfordernis des Experimentes in Ruhe belassen oder aber durch provozierte Kaubewegungen aktiviert werden. CHAUVEAU entdeckte, daß dieser Muskel einen einzigen venösen Abfluß hat. So war er in der Lage, in definierten Zeitabständen das venöse Blut dieses Muskels zu sammeln, chemisch zu analysieren und eine Bilanz zwischen arteriellem Zufluß und venösem Abfluß zu bestimmen. Mit diesen Größen konnte er verschiedene Koeffizienten des nutritiven und respiratorischen

Austausches eines Muskels in Ruhe und unter Arbeitsbedingungen/g Gewebe und pro Minute errechnen. Er zeigte somit erstmals einen Weg auf, Stoffwechsel im lebenden Organismus unter Ruhe und Belastungs-Bedingungen zu messen, indem er die lokale arteriovenöse Differenz mit dem muskulären Blutfluß/g Gewebe multiplizierte.

Wenn auch seine absoluten Ergebnisse den heutigen, mit modernen analytischen Verfahren gewonnenen, nicht standhalten, so sind sie doch von fundamentaler Bedeutung. Sie belegten, daß eine mechanische Beanspruchung eines Muskels in einer positiven arteriovenösen Differenz für Sauerstoff und Glukose resultiert, weiterhin, daß eine negative arteriovenöse Differenz für CO_2 , ein erhöhter Blutfluß, eine erhöhte Sauerstoff-Aufnahme und CO_2 -Produktion existent ist.

Über die Rolle der Fettdepots als Energiespender für den arbeitenden Muskel berichtet LAFON 1913 (5). Er führte seine Studien an einem Pferd, zwei Eseln, drei Hunden und zwei Kaninchen durch. Bei den ersten beiden Spezies wandte er die Technik von CHAUCHEAU an. Er fand unter Arbeitsbedingungen im arteriellen Blut des Muskels einen höheren Fettgehalt als im venösen. In den Hundeexperimenten, in denen er nur die arteriovenöse Differenz für das Gesamtfett bestimmte, kam er zu widersprüchlichen Ergebnissen. Für diese Abweichungen sah er eine mögliche Erklärung darin, daß in demselben Ausmaß, in dem das Blut Fett an den Muskel abgibt, dieses aus den Fettdepots ersetzt wird. In Kaninchen-Experimenten stellte er fest, daß ein Unterschied im Fettgehalt zwischen ruhendem und ermüdetem Muskel besteht und daß der Fettgehalt mit zunehmender Ermüdung abnimmt.

Trotz dieser Hinweise von LAFON, daß der arbeitende Muskel neben Glukose auch letztlich Fett verbrennt, blieb in den nächsten Jahrzehnten die Doktrin aufrecht, daß der arbeitende Muskel hauptsächlich, wenn nicht ausschließlich, seinen oxidativen Metabolismus über Glukose vollzieht.

Erst 1928 wies BAYLISS (6) aufgrund eines an einem Herz-Lungen-Präparat ermittelten respiratorischen Quotienten von $<0,95$ darauf hin, daß Glukose nicht das einzige zur Oxidation zur Verfügung stehende Substrat sein könne. Zwei Jahre später erforschten VISSCHER und MULDER den Glukose- und Glykogen-Stoffwechsel am Herz-Lungen-Präparat eines Kaninchens (7). Sie fanden, daß der myokardiale Glykogengehalt nach einem 1-7 stündigen Training dem eines in Ruhe arbeitenden Herzens entsprach und daß, wenn der gesamte Glukose-Gehalt aus dem zirkulierenden Blut oxidiert wurde, nur 38 % des verbrauchten Sauerstoffs auf diese Oxidation entfalle.

Aus den folgenden Jahren stehen nur wenige neue Informationen bezüglich des Muskelstoffwechsels, insbesondere aber den myokardialen Stoffwechsel betreffend, zur Verfügung. Erst nach Entwicklung der Herzkatheterisierung war es möglich, den Blutzufuß zum und vom Herzen im Tierexperiment und im Menschen zu erforschen. Mit diesen invasiven Verfahren wurden seit den ersten Untersuchungen von BING im Jahre 1949 (8) zahlreiche Studien zur Beurteilung des myokardialen Stoffwechsels durchgeführt. 1953 berichteten BING und Mitarbeiter (9), daß die totale Oxidation der vom Herzen aus dem arteriellen Blut entnommenen Glukose, des Laktats und des Pyruvats nicht alleine die myokardiale Sauerstoffaufnahme ausmacht. Erste Untersuchungen

über die Extraktion von Ketonen, Aminosäuren und Fettsäuren schließen sich ein Jahr später an (BING, 1954) (10). Aus den im peripheren Blut zur Verfügung stehenden Fettsäuren wurde eine Extraktionsrate von 67 % bestimmt, gegenüber einer Extraktionsrate für Glukose von 18 %. Diese Arbeiten bilden die Grundlage für die Entdeckung der freien Fettsäuren für den myokardialen Metabolismus. Weitere Fortschritte bezüglich der Bedeutung freier Fettsäuren für das Myokard wurden erzielt, als es DOLE (11) und GORDON (12) gelang, Methoden zur Quantifizierung der freien Fettsäuren im Plasma zu entwickeln und zwischen veresterten und der an Albumin gebundenen Fraktion zu unterscheiden. DOLE und Mitarbeiter konnten beweisen, daß freie Fettsäuren vom Fettgewebe in das Blut freigesetzt werden. GORDON und Mitarbeiter führten den Beweis, daß eine arteriovenöse Differenz in der freien Fettsäure-Konzentration für das intakte Herz existiert. Andererseits ist nach OLSON und HOESCHEN (13) das Herz offenbar in der Lage, freie Fettsäuren aus einem Triglyceridpool zur Verfügung zu stellen. Umgekehrt wandert offenbar ein beträchtlicher Teil der vom Herzen aufgenommenen freien Fettsäuren zunächst in einen Triglyceridpool, um von dort aus der β -Oxidation zur Verfügung zu stehen.

Derzeit besteht wohl kein Zweifel mehr, daß das intakte Herz zwar in der Lage ist, seine Energien von verschiedenen Substraten zu beziehen wie Glukose, Laktat, Pyruvat und von Fettsäuren (9,10,14,15,16). Unter aeroben Bedingungen werden jedoch für den myokardialen Stoffwechsel vorwiegend freie Fettsäuren bevorzugt (17,18,19,20,21,22). Die Menge an ATP, die durch diese Substrate zur Verfügung gestellt wird, wird dabei deter-

miniert durch die ATP-Utilisation. So werden pro Molekül Stearinsäure aus dem Triglyceridpool unter Verbrauch von einem Molekül ATP 40 Moleküle ATP durch die β -Oxidation und 108 Moleküle ATP durch die 9-Acetyl-Coenzym A-Moleküle (15), die in den Zitronensäure-Zyklus geschleust werden, gebildet (Abb. 1).

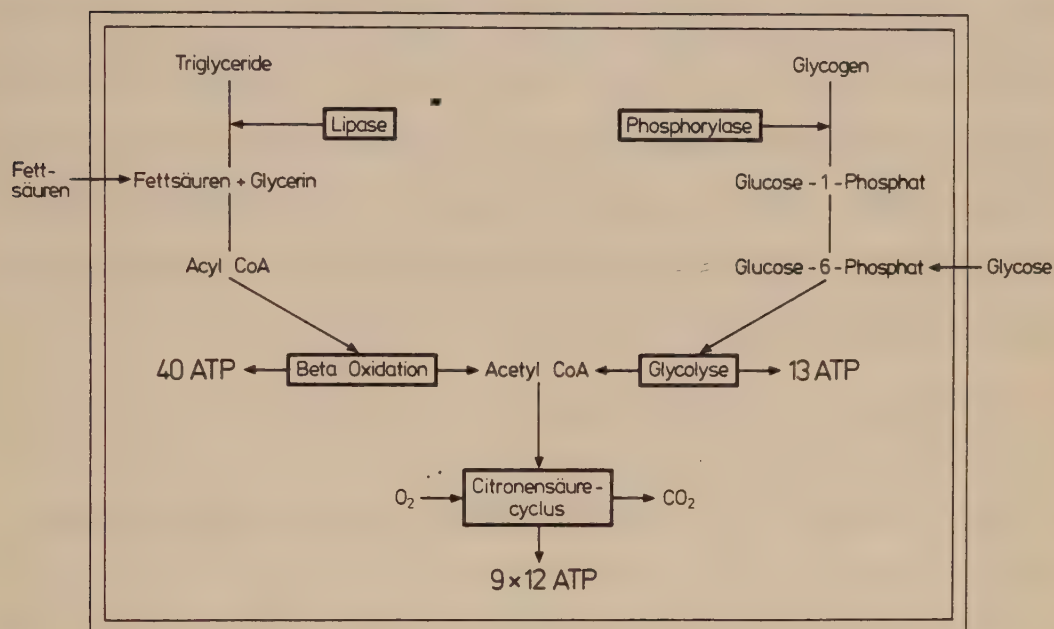


Abb. 1: Vereinfachtes Stoffwechselschema für den Glukose- und Fettsäurestoffwechsel (Stearinsäure) im Myokard. In Anlehnung an L.F. Abel und E.P. McCutcheon in Cardiovascular Function, Little, Brown u. Company Boston (1979).

Pro Molekül Stearinsäure werden also 147 Moleküle ATP gebildet. Hingegen stammen aus der Glykolyse pro Molekül Glykogen netto nur 37 ATP-Moleküle. Unter anoxischen oder ischämischen Bedingungen stehen jedoch 95% desjenigen ATP, das aus dem Kohlenhydrat-Stoffwechsel gebildet wird, nicht zur Verfügung (23). Die β -Oxidation wird unter Umständen komplett gestoppt. Er-

schwerend kommt hinzu, daß unter diesen anaeroben Bedingungen das Herz nicht in der Lage ist, Laktat als Energieersatz zu verwenden, sondern sogar zusätzlich Laktat produziert (15,24, 25,26).

Somit ist es nicht nur von physiologischem Interesse, Aufnahme und Abbau dieser Substrate durch das Myokard zu verfolgen. Hierzu eignen sich insbesondere nuklearmedizinische Verfahren, da es zum einen möglich ist, diese Substrate mit geeigneten Isotopen zu markieren und sie als Tracer in den intakten Organismus einzuschleusen, und zum anderen ihre Aufnahme und ihr Abbau mit geeigneten Meßtechniken qualitativ und quantitativ erfaßt werden kann (27).

1.2. C-14 markierte Fettsäuren

Von dieser Erkenntnis ausgehend haben verschiedene Gruppen tierexperimentell unter Verwendung von C-14-markierter Fettsäure Stoffwechsel-Untersuchungen im Myokard durchgeführt (19,20, 21,22,28-42). Diese Experimente belegten eindeutig, daß 70-90% des Energiebedarfs des Herzmuskels durch freie Fettsäuren gedeckt werden. Weiterhin ist belegt, daß die Passage der freien Fettsäure durch die Membran der Herzmuskelzellen als reiner Diffusionsvorgang zu betrachten ist (20,43) und daß freie Fettsäuren, sei es auf direktem Wege oder aber über intermediäre Stoffwechselschritte der β -Oxidation in den Mitochondrien zur Verfügung gestellt werden (23,44).

1.3. Gammastrahlen emittierende Isotope zur Markierung von Fettsäuren.

Diese Experimente konnten nur unter in-vitro-Bedingungen durch-

geführt werden, da das C-14-Isotop ein β -Strahler ist, der aufgrund seiner geringen Reichweite mit externen Meßtechniken nicht registriert werden kann. Um derartige Untersuchungen auch unter in-vivo-Bedingungen zu ermöglichen, wurden freie Fettsäuren mit γ -emittierenden Radionukliden markiert. EVANS und Mitarbeiter markierten die Ölsäure mit ^{131}J an der Doppelbindung (45) und zeigten somit erstmals, daß das Myokard unter Verwendung markierter Fettsäuren mittels externer Meßtechniken dargestellt werden kann und daß pathologische Veränderungen der Fettsäureaufnahme im Myokard in diesen Abbildungen zu erkennen sind. Myokardinfarkte stellten sich als Regionen verminderter Aktivitäts-Akkumulation dar. Da jedoch bei diesen Markierungsverfahren die zu erreichende spezifische Aktivität zu gering war und zudem eine Limitation in der Applikation dieser markierten Substanz durch die relativ hohe Strahlenbelastung des ^{131}J gegeben war, erfolgte zunächst keine weitere Anwendung.

Wegen dieser auftretenden Schwierigkeiten, die vor allem radiochemischer Art waren, vergingen nahezu 10 Jahre, bis diese vielversprechenden Ansätze für die kardiologische Diagnostik erneut aufgegriffen und verfolgt wurden. Der zunehmende Einsatz von Beschleunigern im medizinischen Bereich erlaubte schließlich die Herstellung von Radionukliden mit geeigneten Eigenschaften für die in-vivo-Anwendung markierter Stoffwechselsubstanzen. Eine Reihe derartiger Isotope sind in Tabelle 1 aufgeführt. Von diesen Isotopen erlaubt das ^{11}C mit einer physikalischen Halbwertszeit von 20,4 Minuten eine optimale Markierung zur externen Messung des Fettsäurestoffwechsels. WELSH (46) und andere (47,48) benutzten ^{11}C zur Markierung von Palmitinsäure.

Radio-nuklid	Halbwerts-zeit	Zerfalls-art	Energie und Intensität () der wichtigsten γ -Linien	Absorbierte Dosis $\left[\frac{\text{mrad}}{\text{mCi}}\right]$ bis zum totalen Zerfall
^{11}C	20,3 min	β^+	511 keV Vernichtungsstrahlg. (200)	17
^{13}N	9,96 min	β^+	511 keV Vernichtungsstrahlg. (200)	9
^{15}O	2,03 min	β^+	511 keV Vernichtungsstrahlg. (200)	3
^{18}F	109,7 min	β^+	511 keV Vernichtungsstrahlg. (193,4)	80
$^{34\text{m}}\text{Cl}$	32,0 min	Isomeren-übergang	146 keV (41,7) 511 keV (105,9)	83
^{77}Br	57 h	EC (99,3 %)	240 keV (22,4) 521 keV (20,3)	580
^{123}I	13,3 h	EC	159 keV (86)	110
^{131}I	8,04 d	β^-	364 keV (82)	4100

Tabelle 1: Zur Fettsäuremarkierung geeignete Radioisotope und ihre physikalischen Eigenschaften

Die Einführung von ^{11}C in das Fettsäure-Molekül läßt die physiologisch, biochemischen Eigenschaften der markierten Substanz unverändert. Da ^{11}C jedoch ein Positronen-Strahler ist, kann dessen beim Zerfall auftretende Vernichtungsstrahlung nur

mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie registriert werden. Diese Geräte sind jedoch sehr kostspielig und stehen zur Zeit weltweit nur wenigen Medizinischen Zentren zur Verfügung. Außerdem ist der medizinische Einsatz von ^{11}C -markierten Verbindungen wegen der kurzen Halbwertszeit dieses Radionuklids nur möglich in unmittelbarer Nähe eines dieses Nuklid produzierenden Zyklotrons.

Die gleichen Vorbehalte gelten mit Einschränkung auch für ^{77}Br , $^{34\text{m}}\text{Cl}$ und ^{18}F . ^{18}F (49), das einen ähnlichen Atomradius wie das Wasserstoffatom hat (50,51), wird bei Markierungen als Ersatz für ein Wasserstoffatom benutzt, da Wasserstoff selbst über kein γ -strahlendes Isotop verfügt. Durch die Einführung eines Fluoratoms in ein Fettsäuremolekül werden jedoch die Polaritätseigenschaften insgesamt sehr stark verändert, auch ist die Kohlenstoff-Fluor-Bindungsenergie größer als die Kohlenstoffwasserverbindung. Damit können unter Umständen enzymatische Reaktionen im Rahmen eines physiologischen Stoffwechsels verändert oder blockiert werden (50).

Hingegen hat die Verwendung von ^{123}I als Indikator zur Markierung von freien Fettsäuren einen großen praktischen Vorteil, da dieses Nuklid aufgrund seiner günstigen γ -Strahlung von 159 KeV die Messung mit Hilfe einer herkömmlichen γ -Kamera erlaubt (49,52). Dies führt zu intensiven Bemühungen, eine geeignete ^{123}I -markierte Fettsäure zu finden, die sich im Stoffwechsel möglichst analog einer physiologisch vorhandenen freien Fettsäure verhält und damit Aufnahme und Umsatz dieser Fettsäure im Myokard erkennen läßt.

Zurückgreifend auf die Arbeiten von EVANS und Mitarbeitern untersuchten POE und andere die myokardiale Extraktion einer ^{123}J -markierten Fettsäure (53,54), wobei ^{123}J -Monochlorid an die Doppelbindung der Ölsäure addiert wurde oder aber die ^{123}J -Markierung durch nukleophile Substitution am Kettenende der Ölsäure erfolgte. Die Ergebnisse zeigten, daß durch die Halogenaddition an die Doppelbindung die myokardiale Extraktion wesentlich verschlechtert wird. Diesen Umstand führten die Autoren auf sterische Veränderungen zurück, die durch die Halogenaddition in der Mitte des Moleküls bedingt sind.

Die Untersuchungen von POE und Mitarbeitern belegten, daß die Position der Markierung innerhalb des Moleküls unbedingt berücksichtigt werden muß.

Die Jülicher Arbeitsgruppe (Institut für Radiochemie und Institut für Medizin) hat daher verschiedene Fettsäuren an unterschiedlicher Position mit verschiedenen Radioisotopen markiert (Abb. 2) und deren Extraktion und Elimination durch das Myokard im Tierexperiment gemessen (55). Diese Untersuchungen hatten zum Ziel, eine Fettsäure zu finden mit einem möglichst hohen myokardialen Extraktionsgrad und einer Kinetik, die der einer natürlichen Fettsäure entsprach.

Aus diesen Experimenten kristallisierte sich heraus, daß, wenn das Jodatome in die α -Position der Kohlenstoff-Kette eingebaut wird, dies zu beträchtlichen sterischen Veränderungen des Moleküls und damit auch zu Veränderungen der biologischen Eigenschaften des Indikators führen kann. (Abb. 3). Von dieser Erfahrung ausgehend wurde die Heptadecansäure endständig mit

J-123 markiert (Abb. 4).

Position der Markierung

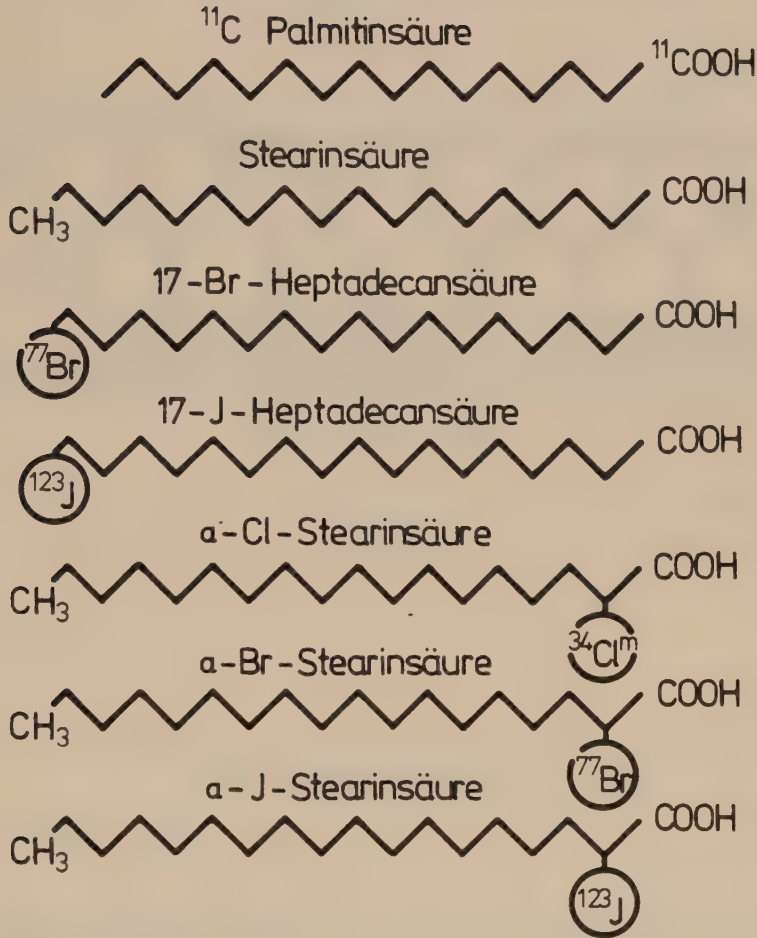


Abb. 2: Schematische Darstellung von im Tierexperiment verwendeten Fettsäuren mit der Positionsangabe der Markierung

Da die Größe des Jodatoms der Methylgruppe (ca. $2 \text{ \AA}$) entspricht, wurden die sterischen Eigenschaften durch die Einführung des Jodatoms nicht wesentlich verändert. Der Tracer behielt damit die biologischen Charakteristika von Fettsäuren.

α -¹²³J-OCTADECANSÄURE

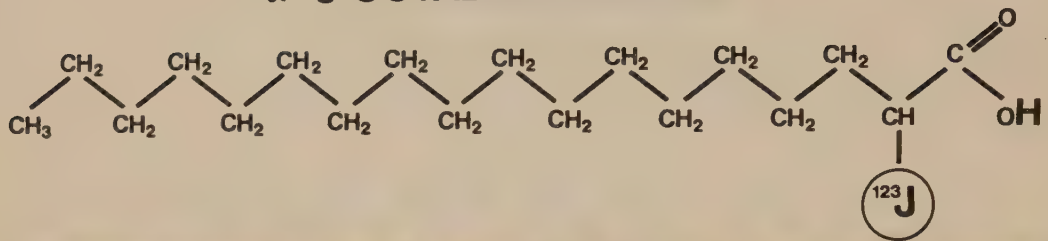


Abb. 3: Strukturmodell der α - ^{123}J -Octadecansäure

ω -¹²³J-HEPTADECANSÄURE

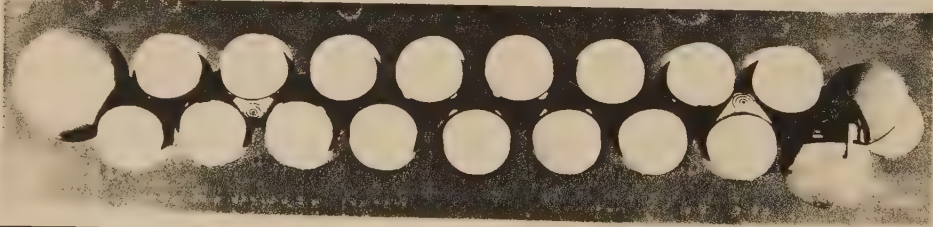
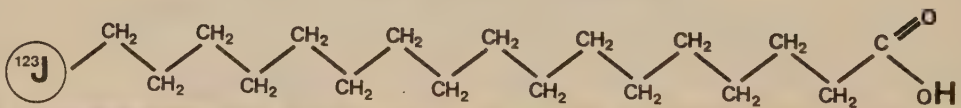


Abb. 4: Strukturmodell der ω - ^{123}J -Heptadecansäure

Auch wenn die sterischen Veränderungen eines Halogenatoms am Kettenende nicht entscheidend sind, muß berücksichtigt werden, daß durch das Halogen die Polarität des Moleküls und damit auch die Bindungsfähigkeit an Albumin gestört werden kann. Tierexperimentelle Daten zeigten jedoch, daß die Polaritätseigenschaften bei Einführung des Jodatoms, nicht jedoch bei Einführung eines Chlor- oder Bromatoms, vernachlässigt werden können (55).

Aus diesem Grunde wurde für weitere experimentelle Arbeiten sowie zur klinischen Anwendung die $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure (^{123}IHA) als Indikator ausgewählt. Im folgenden wird die Herstellung von J-123, die Markierung der Heptadecansäure sowie deren klinische Anwendbarkeit in der kardiologischen Diagnostik dargelegt und diskutiert.

MATERIAL UND METHODEN

2.1 Produktionsverfahren für ^{123}J

J-123 kann über verschiedene Kernreaktionen, deren Anwendung sich im wesentlichen nach der zur Verfügung stehenden Teilchenenergie des betreffenden Zyklotrons richtet, erzeugt werden (49,56,57,58,59). Prinzipiell gibt es für die J-123-Produktion zwei verschiedene Kernprozesse, zum einen kann das J-123 direkt aus Tellur-124 produziert werden, zum anderen erfolgt die Herstellung indirekt über den Zerfall des primär hergestellten Xe-123, das über die sog. Spallations-Reaktionen gebildet wird (49,56).

Von verschiedenen möglichen Kernreaktionen hat sich die

$^{124}\text{Te}(p,2n)$ J-^{123} -Kernreaktion für Beschleuniger mit niedrigen bzw. mittleren Energien und die $^{127}\text{J}(p,5n)$ Xe-^{123} -Kernreaktion am Hochenergie-Zyklotron die größte praktische Bedeutung erlangt (49). Bei der $(p,5n)$ -Kernreaktion wird durch Bestrahlung von z.B. NaJ mit 60 MeV bis 70 MeV Protonen Xe-^{123} erzeugt. In ähnlicher Weise kann man über die $^{127}\text{J}(d,6n)$ -Xenon-Kernreaktion durch Bestrahlung mit 90 MeV Deuteronen Xe-^{123} herstellen. Das so erzeugte Xe-^{123} zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden zu ^{123}J . Das über diese Kernreaktion erzeugte ^{123}J besitzt eine sehr hohe Reinheit, als einzige bedeutende Verunreinigung enthält es ^{125}J von weniger als 0,2%.

An Beschleunigern mit niedrigeren Teilchenenergien wie dem Kompakt-Zyklotron CV-28 kann ^{123}J nur über direkte Kernprozesse hergestellt werden. Bei einer zur Verfügung stehenden Protonenenergie von maximal 24 MeV kann ^{123}J über die $^{124}\text{Te}(p,2n)$ ^{123}J -Kernreaktion, die die höchste Produktionsrate von allen direkten Kernreaktionen aufweist, produziert werden (58). Der Nachteil dieser ^{123}J -Produktion besteht darin, daß am verwendeten Tellur-Target auch ^{124}J gebildet wird. Die ^{124}J -Verunreinigung, die zu einer erhöhten Strahlenbelastung des Patienten und zu einer Verschlechterung der Bildqualität der Szintigramme führt, muß unter 5 % und damit in einem vertretbaren Ausmaß gehalten werden.

2.2. Synthese der ^{123}J -markierten Heptadecansäure

Die Markierung von Fettsäuren mit radioaktiven Halogenen, insbesondere mit ^{123}J , kann über zwei grundsätzlich verschieden-

artige Verfahren erfolgen: das Radiohalogen kann entweder durch Isotopen-Halogen-Austausch oder durch Nicht-Isotopen-Halogen-Austausch in die Fettsäure eingebaut werden (49). Zwischen diesen beiden Verfahren besteht ein grundsätzlicher Unterschied darin, daß bei der Isotopen-Austausch-Reaktion die zu erreichende spezifische Aktivität durch die Mengen an vorhandenen Isotopenträgern begrenzt ist. Der Nicht-Isotopen-Halogen-Austausch erlaubt hingegen die Herstellung theoretisch trägerfreier markierter Produkte (49). Diese sind in der medizinischen Anwendung aber insofern von Interesse, da sie wegen der sehr kleinen oder sogar völlig gewichtslosen Menge in den Stoffwechsel eingeschleust werden können, ohne daß sie das Stoffwechsel-Gleichgewicht beeinflussen.

Die Markierung der Heptadecansäure mit ^{123}J in der ω -Position erfolgte daher durch Nicht-Isotopen-Austausch des ^{123}J für Brom aus der 17-Brom-Heptadecansäure nach einem ähnlichen Verfahren, wie es von ROBINSON und LEE (60) für die Synthese der 16-J-Hexadecensäure beschrieben wurde. Die Reaktion erfolgt in Aceton. Die anfängliche Reaktionszeit von 90 bis 120 Minuten mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 60 % wurde wesentlich verbessert (61). Inzwischen wurde eine radiochemische Ausbeute von über 80 % erreicht (61). Die analytischen Daten wurden mit der Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie erhalten.

Für tierexperimentelle Untersuchungen wurde das Eluat mit dem markierten Produkt im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet und danach in 20%igem Serumalbumin gelöst, das dann auf 6 % verdünnt wurde. Anschließend erfolgte die Sterilisation des Produktes durch Millipore-Filtration.

Inzwischen wird $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure kommerziell vom Reaktor-Institut in Würenlingen in der Schweiz in Anlehnung an das Jülicher Verfahren hergestellt, so daß die relativ aufwendige Lösung in Albumin am Applikationsort überflüssig ist. Die Markierung des Produktes ist dabei für mindestens 24 Stunden stabil (62).

2.3. TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

2.3.1. In-vitro-Experimente an NMRI-Mäusen und Ratten

In-vitro-Tierexperimente wurden an NMRI-Mäusen durchgeführt. Hierzu wurden 0,2 ml der Lösung intravenös appliziert. Anschließend wurden die Mäuse in definierten Zeitabständen zwischen 15 Sekunden und 10 Minuten getötet. Zum einen wurde dann Aufnahme und Elimination der 17-J-^{123} -Heptadecansäure in Abhängigkeit von der applizierten Dosis/g Herzgewebe bestimmt und die erhaltenen Daten mit denen der $(1\text{-}^{11}\text{C})$ -Palmitinsäure, der $\alpha\text{-}^{34\text{m}}\text{Cl}$ -Stearinsäure sowie mit anderen in ω -Stellung markierten Fettsäuren verglichen. In anderen Experimenten wurden die Herzen von Ratten nach Applikation der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure ebenfalls in definierten Zeitabständen entnommen, homogenisiert und die Aktivität in der wasserlöslichen, der organischen Phase und im Geweberest bestimmt. Die organische Phase wurde darüber hinaus dünn-schichtchromatographisch analysiert (63).

Die in α -Position markierten Fettsäuren waren trägerfrei. Die ω -halogenierten Verbindungen enthielten 30 μg oder weniger der zur Markierung verwandten Muttersubstanz. Dies entsprach weniger als 1 mg/kg Maus. Um den möglichen Einfluß der mitinjizierten unmarkierten homologen Brom-Fettsäure auf die Extrak-

tion der 17-¹²³Jodheptadecansäure - die weniger als 0,7 µg ($\leq$ 0,03 mg/kg Maus) unmarkierte Muttersubstanz enthielt - abzuschätzen, wurde ¹²³J-markierte Heptadecansäure mit 30 µg der Muttersubstanz gemischt, in Albuminlösung aufgenommen und den Tieren injiziert. In diesen Experimenten konnte festgestellt werden, daß unter Berücksichtigung eines Experimentalfehlers die mit der 17-¹²³J-Heptadecansäure injizierte Menge an nichtmarkierter Brom-Fettsäure weder die Aufnahme noch die Eliminationsrate der 17-¹²³J-Heptadecansäure beeinflußt (55).

2.3.2. In-vivo-Untersuchungen an Kaninchen

Die Aufnahme und die Elimination der 17-¹²³J-Heptadecansäure wurde unter in-vivo-Bedingungen im Kaninchenherzen untersucht. Die Tiere erhielten nach Sedierung mit 5 mg Valium 0,3-0,5 mCi 17-¹²³J-Heptadecansäure in eine Ohrvene injiziert. Die Messung erfolgte unmittelbar mit der Injektion durch eine Sequenzszintigraphie in einer Bildfolge von 1/Minute mittels einer Großfeldkamera (LFOV, der Firma SEARLE) und einem angeschlossenen Computer (PDP 11/45) (64).

2.4. UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN

Die Untersuchungen wurden in enger Zusammenarbeit mit den Med. Kliniken der Universitäten Düsseldorf und Aachen und der Sporthochschule Köln durchgeführt.

2.4.1. Statische Szintigraphie

Die Myokard-Szintigraphie wurde mit einer Gamma-Kamera durchgeführt. Hierbei erhielten die Probanden bzw. Patienten 0,5 bis 1 mCi 17-¹²³J-Heptadecansäure injiziert. Die Untersuchungen erfolgten entweder unter Ruhebedingungen, wobei die Aufnahmezeit 7 - 10 Minuten nach der Tracer-Applikation begann, oder nach Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer bei aufrech-

ter Körperposition. In diesem Falle erfolgte die Injektion des Radiopharmakons wie bei der Thallium-Szintigraphie 1 Minute vor Belastungsende. Die Registrierung begann unmittelbar nach Belastungsende, sobald der Patient entsprechend unter den Meßkopf der Gamma-Kamera positioniert war. Für die Aufnahmen wurde entweder ein Parallel-Loch-Kollimator oder ein konvergierender Kollimator mit jeweils hohem Auflösungsvermögen für niedrige Energien verwandt.

Bei der statischen Myokard-Szintigraphie wurde aus den einzelnen Bildern wegen des beim Abbau der Fettsäure sukzessiv anfallenden ^{123}J ein konstanter Background von 20-60% abgezogen.

2.4.2. Dynamische Aufnahmen

Für die Analyse der Elimination der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure aus dem Myokard wurden die Messungen entweder in einer dynamischen Szintigraphie mit einer Bildfolge von 1/Minute oder in list mode über eine Gesamt-Meßzeit von 40 Minuten durchgeführt. Aus statistischen Gründen wurde für derartige Messungen eine höhere Dosis von 2,5 - 3 mCi $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure benutzt. Da die Elimination der markierten Heptadecansäure nur dann exakt bestimmt werden kann, wenn der beim Metabolismus der Fettsäure anfallende Katabolit ^{123}J mittels eines entsprechenden Korrekturverfahrens eliminiert wird, wurde 30 Minuten nach Beginn der Messung den Patienten 0,5 - 1 mCi ^{123}J unter Fortführung der Datenaquisition injiziert (65,66). Diese Nachinjektion diente der im folgenden beschriebenen Korrektur des anfallenden freien ^{123}J . Die Untersuchungen wurden entweder unter Ruhebedingungen oder aber nach Belastung durchgeführt.

Der Nachteil dieser Untersuchung besteht darin, daß sie nur in einer Projektion erfolgen kann.

Um die Aufnahme des frei werdenden ^{123}J durch die Schilddrüse zu verhindern, und um damit die Strahlenbelastung zu verringern, erhielten die Patienten 30 Minuten vor der Untersuchung oral 500 mg Na-Perchlorat (Irenat).

Die Tracer-Clearance aus dem peripheren Blut wurde bei 10 Personen ohne Herzerkrankung untersucht. Hierbei wurde die Jodaktivität in venösen Blutproben, die in einminütigen Abständen nach Tracerapplikation den Patienten entnommen wurden, im Bohrloch bestimmt. In 5 Fällen wurde aus diesen Blutproben mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie das inorganische ^{123}J extrahiert und dessen Aktivität ebenfalls im Bohrloch gemessen (66).

2.5 KORREKTURVERFAHREN FÜR DAS J-123 IM BLUT UND INTERSTITIUM, D.H. FÜR DAS NICHT VON DEN MYOKARDZELLEN GEBUNDENE J-123.

Da, wie erwähnt, bedingt durch den Katabolismus der im Myokard und in anderen Organen akkumulierten Fettsäure, sich der durch das freiwerdende ^{123}J entstehende Background mit der Zeit ändert, mußte nach einem Korrekturverfahren gesucht werden, das eine Korrektur für das katabolisch freigesetzte ^{123}J erlaubt (66).

Das Prinzip dieser Background-Korrektur beruht darauf, daß durch das 30 Minuten nach der Injektion von markierter Heptadekansäure injizierte Na- ^{123}J (0,5 - 1 mCi) ein artefizieller Jodbackground im Patienten geschaffen wird. Die Messung wird dabei kontinuierlich fortgesetzt. Die Differenz der Zählraten

vor und nach der Injektion von Radiojodid ist ein Maß für die Größe des in einer Region erfaßten anorganischen Jodpools. Unter der Annahme, daß über der Vena cava keine signifikante Fettsäure-Akkumulation stattfindet, kann diese Region als für den Background repräsentativ betrachtet werden. Demgegenüber wird über einer Myokardregion Fettsäureakkumulation als auch katabol-freiwerdendes Jod registriert. Damit ist der Quotient aus dem nach Injektion von Radiojodid registrierten Anstieg der Zählraten über dem Myokard (b) und dem Anstieg der Zählraten in der Kontrollregion Vena cava (a) ein Maß für das Größenverhältnis des in beiden Regionen von der Kamera miterfaßten anorganischen Jodpools. Durch Multiplikation der über der Kontrollregion registrierten Impulsraten mit diesem Quotienten erhält man dann die Untergrundaktivität, die von den über dem Myokard gemessenen Impulsraten subtrahiert werden muß, um diejenigen Zählraten zu erhalten, die auf das myokardial fixierte organisch gebundene Radiojod entfallen. Die Darstellung dieser Background-korrigierten Impulsraten in Abhängigkeit von der Zeit gibt somit das zeitliche Verhalten des vom Myokard aufgenommenen Radiopharmakons wieder. Die geschilderte Korrektur läßt sich, wie in Abb. 5 dargestellt, zusammenfassen: Diese Abbildung zeigt zwei gewählte Regionen, die eine ist repräsentativ für einen Bereich der Vena cava (T_{VC}), die als Kontrollregion außerhalb des Myokards benutzt wird; die andere entspricht dem Gesamtmyokard (T_{MY}), wo freie Fettsäuren akkumuliert werden. Über beiden Regionen wird der Aktivitätsverlauf registriert, einmal nach der Injektion der markierten Fettsäure und zum anderen nach der Injektion des $Na-^{123}J$. Der plötz-

liche Anstieg der Impulsraten 30 Minuten nach Injektion der Fettsäure wird hervorgerufen durch die Injektion des $\text{Na-}^{123}\text{J}$.

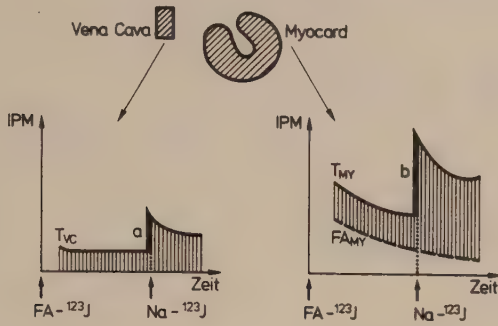


Abb. 5: Prinzip des Korrekturverfahrens für das katabol im Myokard anfallende ^{123}J

$$\frac{a}{b} = \frac{T_{VC}}{T_{MY} - FA_{MY}}$$

$$FA_{MY} = T_{MY} - \frac{b}{a} T_{VC}$$

Die in beiden Diagrammen vorhandenen schattierten Bereiche spiegeln die Anzahl an Impulsen wider, die der Aktivität im Blutpool und im Interstitium entsprechen. Die gesamte Impulsrate über dem Myokard beinhaltet beides, nämlich freies ^{123}J und ^{123}J , das von den Myokardzellen gebunden wird. FA_{MY} entspricht dann dem organisch gebundenen Jod im Myokard.

Abb. 6 zeigt den Einfluß der geschilderten Korrektur auf den Verlauf der über dem Myokard registrierten Zeit-Aktivitäts-Kurve. Die obere Kurve (B) gibt das zeitliche Verhalten der unkorrigierten über dem Myokard registrierten Impulsraten wieder. Der steile Anstieg der Zählraten im rechten Drittel der Kurve wird durch die Nachinjektion von $\text{Na-}^{123}\text{J}$ verursacht. Nach Durchführung der geschilderten Background-Korrektur erhält man die untere Kurve (C). Im Gegensatz zur Originalkurve ist hier eine zunächst zunehmende Akkumulation des Indikators im Myokardbereich erkennbar. Nach einem Speichermaximum, das 7 Minuten nach der Injektion von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure erreicht wird, fallen die über dem Myokard registrierten Impuls-

raten ab.

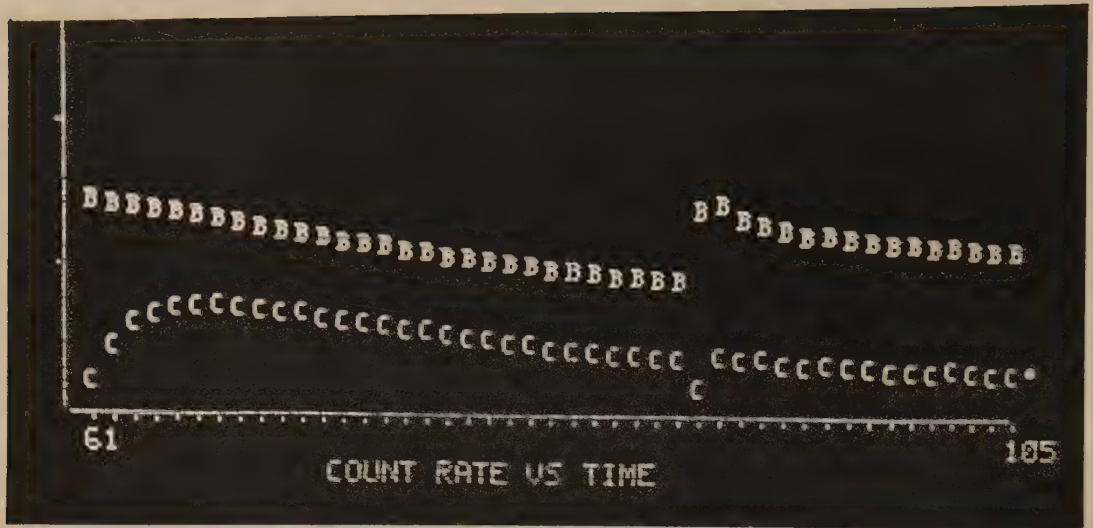


Abb. 6: Über dem Myokard registrierte Zeit-Aktivitäts-Kurve nach i.v.-Gabe von ω - ^{123}J -Heptadecansäure und nach Injektion von $\text{Na } ^{123}\text{J}$. Originalkurve B (oben) backgroundkorrigierte Kurve C (unten).

Die Wertigkeit dieses Korrekturverfahrens wurde durch folgende Untersuchungen bestätigt. In einem Selbstexperiment wurden jeweils 0,5 mCi $\text{Na } ^{123}\text{J}$ 15 Minuten vor und 30 Minuten nach der Applikation von 1 mCi 17 - ^{123}J -Heptadecansäure intravenös injiziert. Die zweite Jodinjektion diente dem oben beschriebenen Korrektur-Verfahren. Die Originalimpulsraten über dem Myokard, der Vena cava sowie die korrigierten Impulsraten über dem Myokard sind in Abb. 7 ersichtlich. Wie erkennbar, ist nach der Anwendung der Background-Korrektur nicht nur der Anstieg innerhalb der zweiten Jodinjektion, sondern auch der Anstieg nach der ersten Jodinjektion eliminiert. Dieser Befund erweist das gewählte Korrekturverfahren als optimal für eine Background-Korrektur des beim Katabolismus der markierten Fettsäuren freiwerdenden Jods.

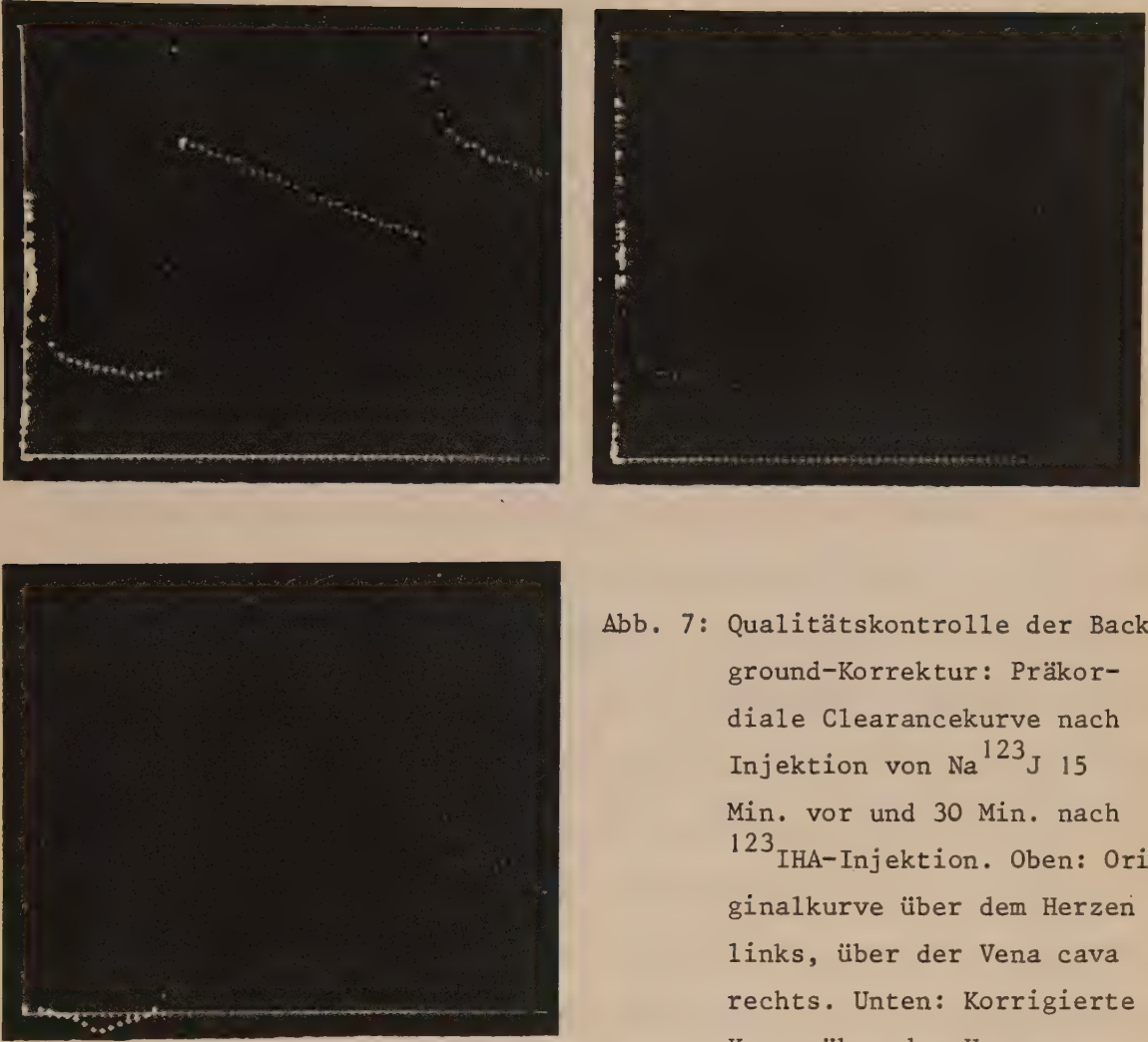


Abb. 7: Qualitätskontrolle der Background-Korrektur: Präkordiale Clearancekurve nach Injektion von Na^{123}J 15 Min. vor und 30 Min. nach ^{123}IHA -Injektion. Oben: Originalkurve über dem Herzen links, über der Vena cava rechts. Unten: Korrigierte Kurve über dem Herzen.

Da bei diesen Verfahren für jede gewählte Myokardregion diese Background-Korrektur wiederholt werden muß, war es notwendig, ein Programm zu entwickeln, das eine Korrektur für das anfallende freie ^{123}J im Thoraxbereich für den gesamten Meßzeitraum erlaubt (67). Dieses Programm resultiert in einer Serie von EKG-getriggerten Background-korrigierten Myokard-Szintigrammen, aus denen dann beliebige Regionen zur Bestimmung der Akkumulation und des Umsatzes der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure in systolischen bzw. diastolischen Bildern gewonnen werden können.

Dieses speziell entwickelte Programm findet sich in der Anlage zu dieser Arbeit.

Für diese Korrektur werden die Daten in list mode registriert, wobei die EKG-Information derart gespeichert wird, daß der R-Zacke ein Bit mit den Koordinaten 00 zugeordnet wird.

Im ersten Teil des Programms wird aus den vorhandenen Daten eine vorgewählte Anzahl von EKG-getriggerten Studien konstruiert. Pro gewähltes EKG-getriggertes Zeitintervall (Gruppe) kann in jedem RR-Intervall eine wählbare Anzahl von Matrizen angelegt werden. Entsprechend der Anzahl der gewählten Matrizen wird dieses RR-Intervall in korrespondierende Zeitintervalle unterteilt. Die pro jeweiliges Zeitintervall registrierten Daten werden dann in den entsprechenden Matrizen aufaddiert. Die Gesamtheit aller entsprechenden Matrizen - die in einzelnen EKG-getriggerten Studien erhalten wurden - ergibt dann eine dynamische, EKG-getriggerte Studie (Gruppe).

Aus dieser Studie wurden dann diastolische bzw. systolische Bildsequenzen aussortiert. Hierbei wurde mittels der ROI-Technik zunächst das Cavum des linken Ventrikels markiert und über dieser Region eine Zeitaktivitäts-Kurve ausgedruckt. Diese Zeitaktivitäts-Kurve verhält sich spiegelbildlich zu einer Volumen-Kurve, da die "markierte Herzwand" während der Systole in die gewählte ROI wandert. Aus dieser Zeitaktivitäts-Kurve können dann systolische bzw. diastolische Matrizen bestimmt werden. Eine derart erhaltene, z.B. diastolische Bildsequenz wird dann in Anlehnung an das oben beschriebene Verfahren Background-korrigiert. Dabei wird zunächst das Szintigramm, das 2 Minuten vor der Nachinjektion von Na^{123}J aufgenommen wurde, von dem

Szintigramm subtrahiert, das 2 Minuten nach der Nachinjektion registriert wurde. Das resultierende Szintigramm beschreibt die Na^{123}J -Verteilung im Thorax und ist somit proportional der Na^{123}J -Verteilung im unkorrigierten Bild. Um die Konstante, die das Jodverteilungsbild auf die Background-Aktivitätsverteilung im unkorrigierten Bild normalisiert, zu erhalten, war es wiederum notwendig, im unkorrigierten Bild zumindest eine Region zu finden, in der nur Backgroundaktivität registriert wird, d.h. in der keine signifikante Akkumulation von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure stattfindet. Es wurde angenommen, daß im Bereich der Vena cava diese Bedingungen erfüllt sind. Basierend auf dieser Annahme ergibt sich die oben erwähnte Proportionalitäts-Konstante als Quotient aus den Impulsraten, die in einer ROI der Vena cava im unkorrigierten und ^{123}J -Verteilungsbild registriert wurden. Nach Multiplikation der Jodverteilungs-Matrix mit dieser Konstanten erhält man die Background-Aktivitäts-Verteilungs-Matrix. Eine Subtraktion dieser Matrix von dem jeweiligen unkorrigierten Bild ergibt ein Background-korrigiertes Szintigramm. Die Wiederholung dieses Verfahrens bei allen Bildern einer dynamischen Studie ergibt dann eine Background-korrigierte Bildsequenz.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1. Tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse

3.1.1. In-vitro-Ergebnisse an NMRI-Mäusen und Ratten

Um das physiologische Verhalten der α -Halogenfettsäuren zu überprüfen, wurde in Mäuseherzen die Kinetik der myokardialen Akkumulation und Elimination der radioaktiv markierten α -Halo-

genfettsäure mit der von (1- ^{11}C)-Palmitinsäure verglichen (Abb. 8). Wie ersichtlich, akkumulieren diese Fettsäuren in-

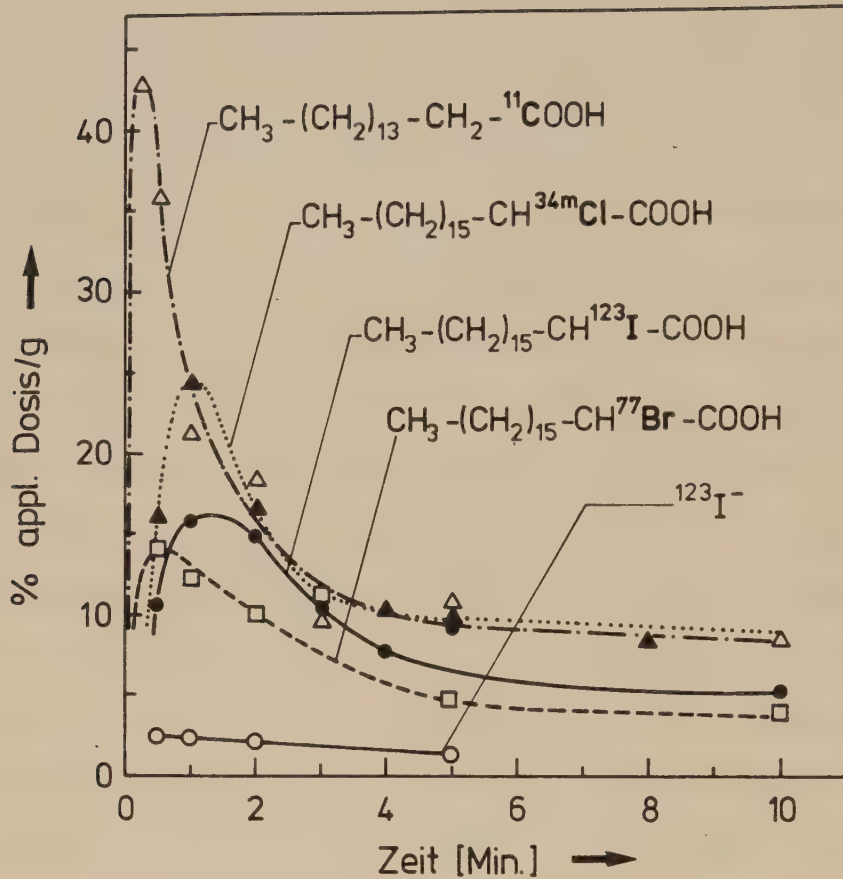


Abb. 8: Zeit-Aktivitätsverläufe in Mäuseherzen nach intravenöser Injektion von α - $^{34\text{m}}\text{Cl}$ -, α - ^{77}Br -, α - ^{123}J -Stearinsäure [1 - ^{11}C] Palmitinsäure und $\text{Na } ^{123}\text{J}$ (200 μl einer 6%igen Humanserumalbuminlösung mit ca. 100 nCi praktisch trägerfrei markierter Produkte)

nerhalb der ersten 3 Minuten nach Applikation im Myokard. Das Ausmaß der Akkumulation variiert zwischen den einzelnen Fettsäuren. Die höchste Akkumulation wurde bei der ^{11}C -markierten Palmitinsäure gemessen (43 ± 8 %/g Herzgewebe). Hingegen zeigten alle in α -Stellung halogenierten Fettsäuren eine beträchtlich geringere Akkumulation. Das Maximum für die α - $^{34\text{m}}\text{Cl}$ -Stea-

rinsäure betrug 25 %/g, während für die α - ^{123}J und α - ^{77}Br -Stearinsäure mit $14 \pm 2,3$ %/g bzw. $15 \pm 5,4$ %/g Herzgewebe eine geringere Akkumulation gemessen wurde. Zwischen der 5. und 10. Minute betrug die im Herzen verbleibende Aktivität der einzelnen Fettsäuren zwischen 10%/g und 5%/g Gewebe.

Dieses unterschiedliche Verhalten der α -halogenierten Fettsäuren ist möglicherweise durch eine Markierungs-bedingte sterische Veränderung des Moleküls oder durch induktive Effekte erklärbar (55), wodurch die Veresterung mit Coenzym A bzw. die Bindung an Carnitin verändert wird.

Der offensichtlich relativ verminderte Uptake und der verzögerte Metabolismus bei diesen Fettsäuren spiegelt sich ebenfalls in den Daten der Aktivitätsanalysen im Blut wider (Abb. 9).

Eine Minute nach der Injektion von α -Brom und α -Jodstearinsäure waren 43 % der Gesamtaktivität als freies Bromid und 50 % als freies Jodid nachweisbar. Demgegenüber waren zum gleichen Zeitpunkt von den korrespondierenden Fettsäuren, die in ω -Stellung markiert waren, 100 % der Gesamtaktivität im Blut als freie Halogene nachweisbar. Diese Daten indizieren eine schnellere Aufnahme und beschleunigten Stoffwechsel der in ω -Position markierten Fettsäuren im Vergleich zu den in α -Stellung halogenierten Fettsäuren.

Diese Feststellung, daß eine α -Markierung sterische Hindernisse verursachen kann, stimulierte Experimente mit in der ω -Position halogenierten Fettsäuren, bei der die Halogene die Methylgruppe der Stearinsäure ersetzen (55). Hierbei war zu erwarten, daß die oben beschriebenen sterischen oder induktiven Effekte nicht

auftreten. Daher wurden in weiteren Mäusexperimenten $17\text{-}^{34\text{m}}\text{Cl-}$,

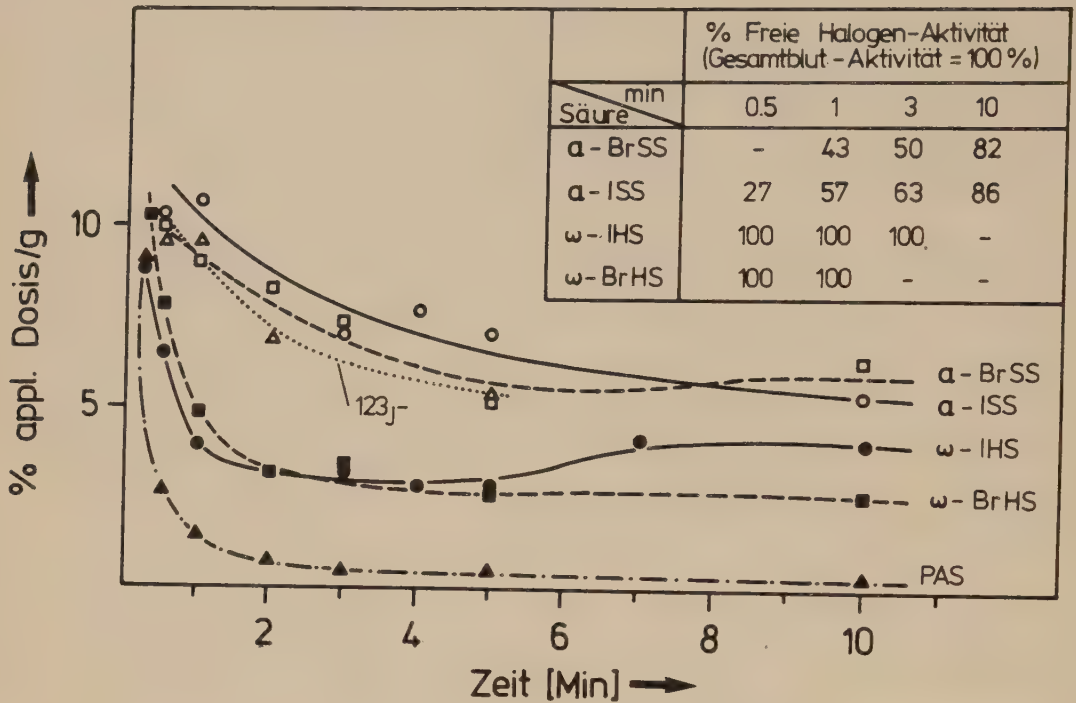


Abb. 9: Zeitaktivitätsverläufe im Mäuseblut nach i.v.-Injektion von $\alpha\text{-}^{77}\text{Br}$, $\alpha\text{-}^{123}\text{J}$ -Stearinsäure ($\alpha\text{-Br-SS}$, $\alpha\text{-ISS}$), $\omega\text{-}^{77}\text{Br}$, $\omega\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure ($\omega\text{-BrHS}$, $\omega\text{-IHS}$, $[1\text{-}^{11}\text{C}]$ Palmitinsäure (PAS) und $^{123}\text{J}^-$. (200 μl einer 6%igen Humanserumalbuminlösung mit ca. 100 nCi praktisch trägerfrei markierter Produkte).

$17\text{-}^{77}\text{Br-}$, und $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure verwandt und ebenfalls mit der $(1\text{-}^{11}\text{C})$ -Palmitinsäure bezüglich Aufnahme und Elimination durch das Myokard verglichen (Abb. 10). In diesen Experimenten wurde die höchste Akkumulation unter den in ω -Stellung halogenierten Fettsäuren für die $\omega\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure gefunden (36 ± 7 %/g Herzgewebe). Berücksichtigt man einen Experimental-Fehler, so entspricht dieser Akkumulationsgrad in etwa der der $(1\text{-}^{11}\text{C})$ -Palmitinsäure. Hingegen reicherten sich die $\omega\text{-}^{77}\text{Br-}$ und die $\omega\text{-}^{34\text{m}}\text{Cl-}$ -Heptadecansäure im Myokard nur mit etwa 17 ± 4 % der applizierten Dosis/g Gewebe an.

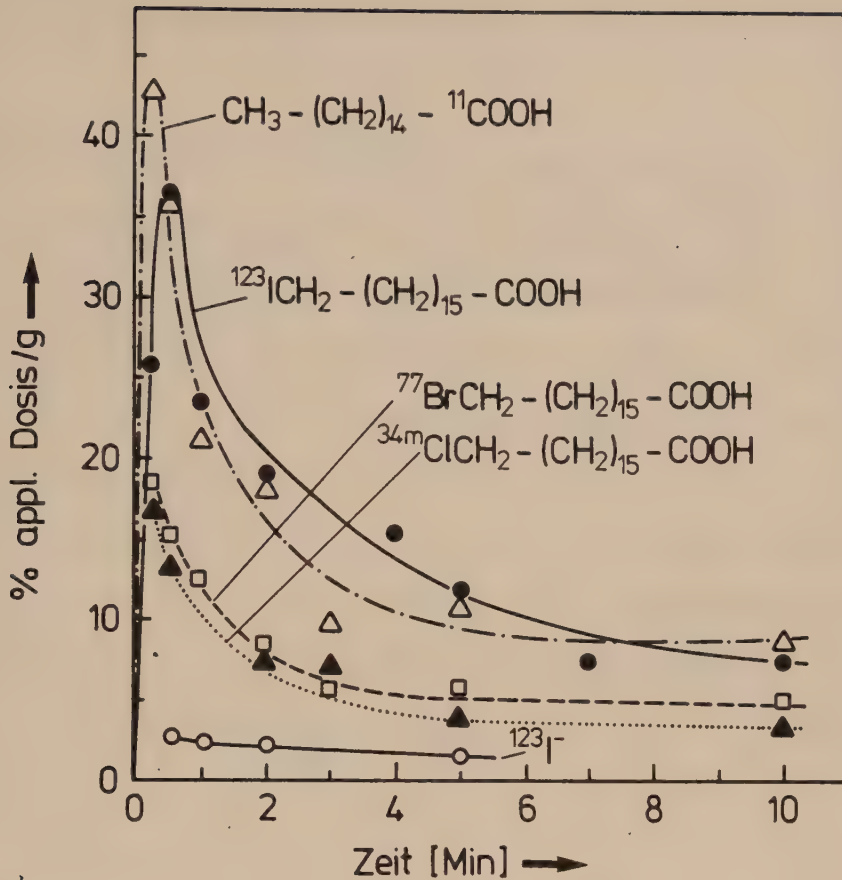


Abb. 10: Zeit-Aktivitätsverläufe in Mäuseherzen nach intravenöser Injektion von ω - $^{34\text{m}}\text{Cl}$ -, ω - ^{77}Br -, ω - ^{123}J -Stearinsäure [1 - ^{11}C] Palmitinsäure und Na^{123}J (200 μl einer 6%igen Humanserumalbuminlösung mit ca. 100 nCi praktisch trägerfrei markierter Produkte).

Bezüglich des Eliminationsverhaltens aus dem Myokard entsprachen sich am nächsten die ω - ^{123}J -Heptadecansäure und die (1 - ^{11}C)-Palmitinsäure. Daher kann angenommen werden, daß für diese beiden Fettsäuren ein ähnliches Akkumulations- und Eliminations-Verhalten existiert, wie es auch von anderen Autoren berichtet wird (68,69). Demgegenüber zeigte die α -Cl- und die α -Jodstearinsäure ein verzögertes Akkumulationsmaximum und eine verzögerte Elimination (Abb. 8). So erreichte die α -Cl-Fettsäure nach ca. 5 Minuten ein Maximum von nur 24 %. Zwischen der 3.

und 10. Minute waren noch ca. 10 % der applizierten Aktivität nachweisbar.

In Abb. 9 ist das Verhalten der Gesamt-Aktivität der einzelnen Fettsäuren im Blut ablesbar. 3 Minuten nach der Applikation findet sich die geringste Blutaktivität für die (1- ^{11}C)-Palmitinsäure (0,5 %/g). Dies ist verständlich, da das beim Katabolismus freiwerdende ^{11}C sehr schnell als CO_2 abgeatmet wird. KONG und FRIEDBERG konnten diese Vermutung in Experimenten mit (^{14}C)-Palmitinsäure bestätigen, die sie in die linke Koronararterie von Hunden injizierten (18). Im Falle der ω - ^{77}Br - und ω - ^{123}J -Heptadecansäure fällt die Blutaktivität innerhalb der ersten 2 Minuten auf 3 %/g Blut ab und ändert sich danach nicht signifikant (55).

Um zu überprüfen, ob im Falle der halogenierten Fettsäuren die Aktivitäts-Akkumulation im Myokard tatsächlich auf der Fettsäure-Aufnahme beruht und nicht auf der Akkumulation eines freien Halogens, resultierend von einer Dehalogenierung der Fettsäuren in anderen Organen, wurde freies ^{123}J -Jodid unter identischen Bedingungen den Mäusen injiziert. Bei diesem Experiment fanden sich innerhalb der ersten 5 Minuten nach Applikation nur weniger als 3 % der applizierten Dosis in 1 g Herzgewebe.

Für ein besseres Verständnis der Akkumulation und Eliminationsphase dieser 17- ^{123}J -Heptadecansäure im Myokard wurde diese markierte Substanz Ratten intravenös injiziert. Die Tiere wurden anschließend in definierten Zeitabschnitten getötet, ihre Herzen entnommen, homogenisiert und die Aktivität in der wasserlöslichen, in der organischen Phase sowie im Geweberest be-

stimmt (Abb. 11). Wie aus dieser Abbildung hervorgeht, finden

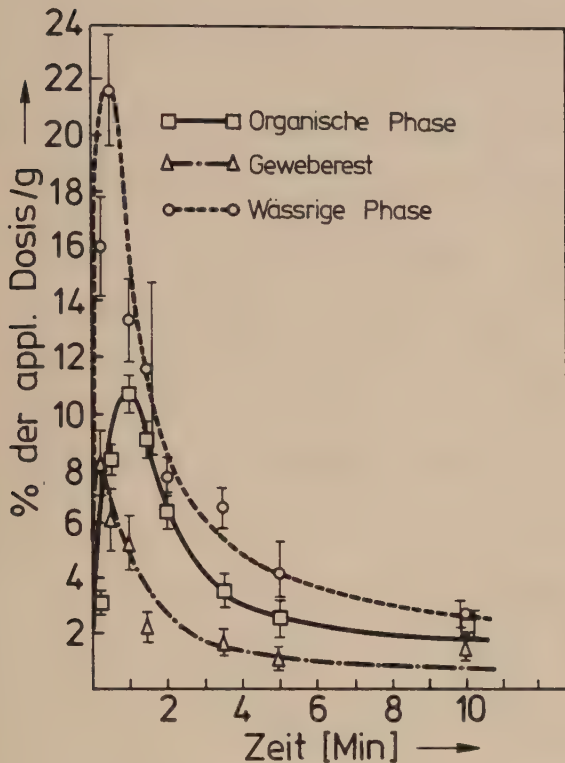


Abb. 11: Zeitaktivitätsverläufe extrahierter Fraktionen aus homogenisierten Ratten-Herzen nach intravenöser Applikation von ^{123}IHA .

sich 0,5 Minuten nach Injektion der markierten Heptadecansäure 21,7 % der applizierten Aktivität in 1 g Herzgewebe. Ein signifikant geringerer Anteil der Aktivität findet sich mit 14,8 bzw. 8,5 % in der organischen Phase bzw. im Geweberest (63).

Bei der Interpretation dieser Resultate muß berücksichtigt werden, daß in der wasserlöslichen Phase das katabol freigesetzte Jod beinhaltet ist. Da freie Fettsäuren nicht nur im Herzen, sondern auch in anderen Organen metabolisiert werden, muß man erwarten, daß die in dieser Phase registrierte Aktivität z.T. katabol frei gewordenes Jod aus anderen Organen (Leber) beinhaltet.

Schlüsselt man die organische Phase zur näheren Differenzierung dünnschichtchromatographisch auf (Abb. 12), so befindet

sich unmittelbar nach der Indikatorapplikation ein relativ großer Prozentsatz Aktivität in der Phospholipid-Fraktion. Erst

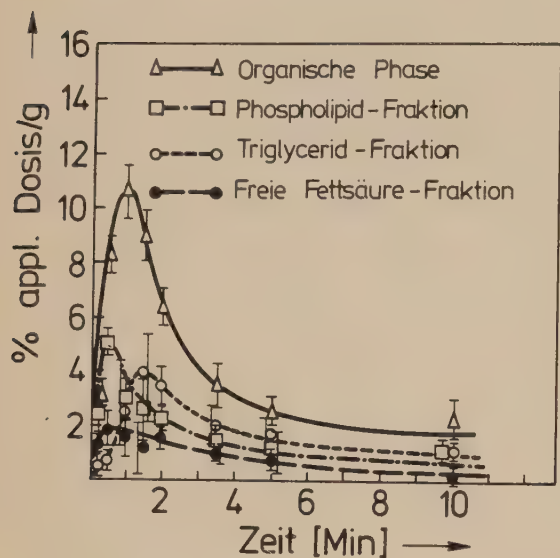


Abb. 12: Dünnschichtchromatographische Auftrennung der organischen Phase aus Abb. 11.

nach einer zeitlichen Verzögerung wird das Maximum der Triglycerid-Fraktion erreicht. Es beträgt ca. 4 % der injizierten Dosis/g Herzgewebe gegenüber ca. 5 % der Phospholipid-Fraktion. Lediglich kleinere Aktivitätsmengen sind in der freien Fettsäure-Fraktion nachweisbar (63).

Diese Resultate stehen im Einklang mit elektronenmikroskopischen Beobachtungen von STEIN und STEIN (70,71). Sie sprechen dafür, daß nur Teile der aus dem Blut extrahierten freien Fettsäuren direkt der β -Oxidation zugeführt werden, während die restlichen Anteile zunächst verestert und in intramuskulären Lipidgranula abgelagert werden (43,45). Im Gleichgewichtszustand wird dabei für jedes gebildete Triglycerid-Molekül ein anderes hydrolysiert. Dabei werden freie Fettsäuren frei und der β -Oxidation zugeführt. Resultate von OLSON und HOESCHEN belegen, daß unter Bedingungen des erhöhten Bedarfs oder des verminderten freien

Fettsäureangebotes die Hydrolyse der intrazellulären Triglyceride beschleunigt ist, wobei die myokardialen Triglycerid-Reserven bis zu 70 % reduziert werden (12). Dies deutet darauf hin, daß dieser Triglyceridpool als sehr schnell mobilisierbares freies Fettsäuredepot dient. Dieser und andere Gesichtspunkte werden später bei der Interpretation der gemessenen Eliminationsraten aus dem menschlichen Myokard zu berücksichtigen sein.

3.1.2. In-vivo-Ergebnisse an Kaninchen

Experimentelle in-vivo-Untersuchungen erfolgten an 10 Kaninchen (64). Die Tiere erhielten in eine Ohrvene Pulsinjektionen von 500 - 1000 μCi der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -markierten Heptadecansäure. Um eine Backgroundkorrektur zu ermöglichen, wurde vor der Fettsäureapplikation 500 - 1000 μCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Humanalbumin injiziert. Unmittelbar nach der Injektion wurden mit einer zeitlich hochauflösenden Kamera Ganzkörper-Szintigramme registriert. Die Bilder wurden mit einer Bildfrequenz von 1/Minute über einen Zeitraum von 30 Minuten aufgenommen. Abb. 13 zeigt eine typische



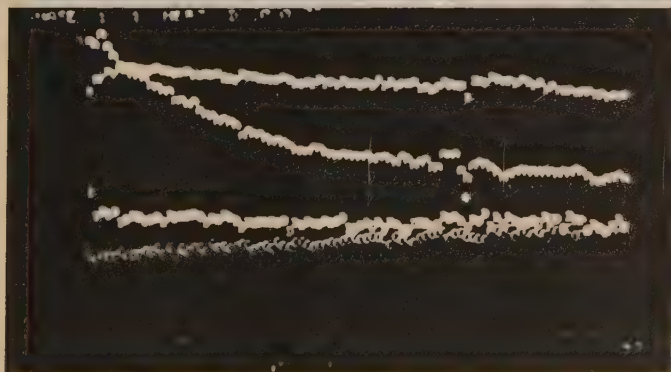
Abb. 13: Aktivitätsverteilung im Kaninchen nach i.v.-Injektion von 500 μCi ^{123}IHA (Registrationszeit 1 Min./Bild).

Sequenz der nach Injektion von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure aufgenommenen Ganzkörper-Szintigramme. Die Darstellung läßt eine rasche Aktivitäts-Akkumulation im Herz- und Leber-Bereich erkennen. Aus dieser Bildsequenz ist die Aktivitätsanreicherung und die Aktivitätsabnahme im Herzen deutlich erkennbar. Zusätzlich sieht man, wie sie bedingt durch das anfallende freie ^{123}J in den Nieren zunimmt.

Aus den Sequenz-Szintigrammen wurden für Herz, Leber und Blut repräsentative interessierende Regionen (ROIs) ausgewählt und aus diesen Bezirken die Zeitaktivitäts-Kurven ausgeschrieben. Abb. 14 zeigt im oberen Teil der Abbildung die Position der



Abb. 14: Zeitaktivitätskurven nach Applikation von $500\text{ }\mu\text{Ci } ^{123}\text{IHA}$ über Leber (A), Herz (B), Blut (C) und Blase (D), von oben nach unten. Zugehörige ROI's im oberen Teil des Bildes.



gewählten ROIs und im unteren Teil der Abbildung die entsprechenden Zeitaktivitäts-Kurven. Die dargestellten Kurven geben die durchschnittliche Impulszahl/Pixel in der gewählten ROI wieder. Betrachtet man die Zeitaktivitäts-Kurven über dem Herzen und der Leber, so zeigen zwar beide einen raschen initialen Anstieg, die Eliminationsphase verläuft in der Leber jedoch wesentlich langsamer. In der Blutkurve erkennt man nach der kurzen anfänglichen raschen Eliminationsphase einen stetigen Anstieg der Aktivitätswerte.

Um zu prüfen, inwieweit die über dem Herzen registrierte Zeitaktivitäts-Kurve durch die Blutaktivität im Herzbinnenraum beeinflusst wird, wurde Humanalbumin mit ^{99m}Tc markiert und den Tieren injiziert (64).

Abb. 15 gibt nun die über dem Herzen aufgezeichneten Zeitaktivitäts-Kurven nach Injektion von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure und ^{99m}Tc -Humanalbumin wieder. Dabei stellen die aufgetragenen

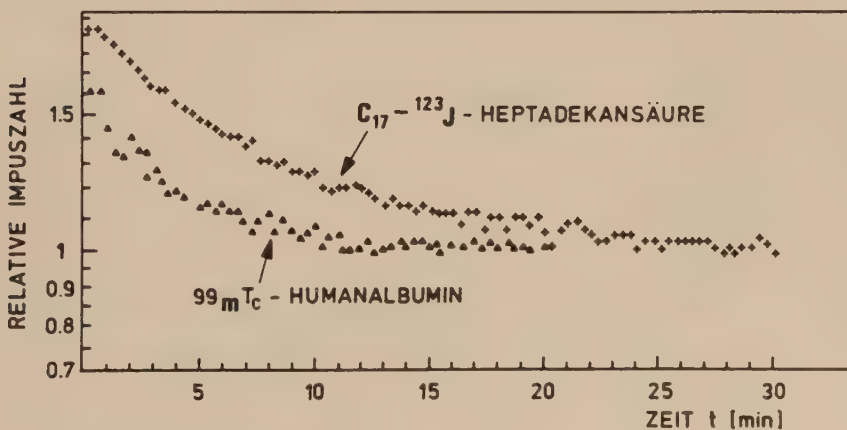


Abb. 15: Normierte Zeitaktivitäts-Kurven über dem Kaninchen-Herzen nach i.v.-Inj. von ^{99m}Tc -Humanalbumin und ^{123}IHA .

Werte die auf die letzten 3 Minuten des Beobachtungszeitraums normierten Impulsraten dar. Man erkennt einen deutlichen Unterschied zwischen der für die Darstellung der Binnenräume repräsentativen ^{99m}Tc -Albumin-Kurve und der Fettsäurekurve. Die nach Injektion von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure registrierte Zeitaktivitäts-Kurve weist gegenüber der nach Applikation von ^{99m}Tc -Humanalbumin erhaltenen Kurve eine deutlich verzögerte Eliminationsrate auf. Berücksichtigt man die in vitro durchgeführten Organmessungen, so kann dieser Unterschied nur durch die Fettsäure-Aufnahme im Myokard interpretiert werden. Das Verhalten der vom Myokard aufgenommenen Jod-markierten Heptadecansäure läßt sich somit durch Subtraktion der in dieser Abbildung dargestellten Kurven verfolgen.

Abb. 16 zeigt eine derartige typische Differenzkurve. Man er-

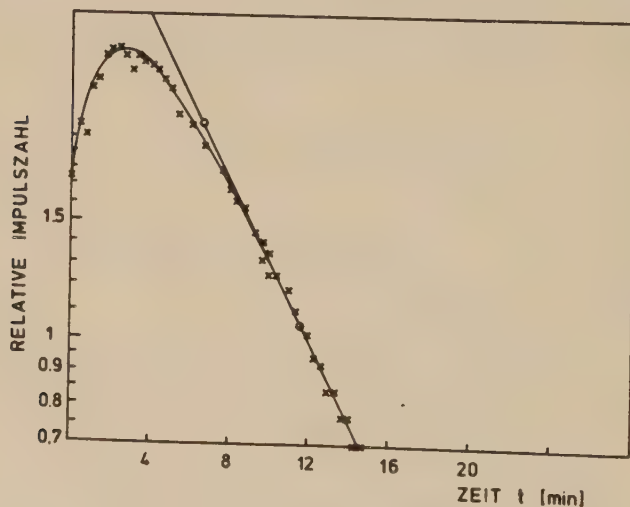


Abb. 16: Differenzkurve der in Abb. 15 dargestellten Zeitaktivitäts-Kurven. Die eingezeichnete Gerade repräsentiert die durch die Eliminationsphase gelegte Regressionsgerade.

kennt, daß das Speichermaximum innerhalb des Myokards nach etwa 2 Minuten erreicht wird, und daß die Aktivität den Herzmuskel mit einer Halbwertszeit von 5 Minuten verläßt. Im Durchschnitt wurden in diesen Kaninchen-Experimenten Eliminations-Halbwertszeiten zwischen 4 und 5 Minuten gemessen (64).

Diese Experimente belegen eindeutig, daß aus physiologischen, aber auch aus meßtechnischen Gründen (günstige Energie des ^{123}J , geringe Strahlenbelastung, ubiquitäre Verfügbarkeit von Gamma-Kameras) die 17- ^{123}J -Heptadecansäure zur Anwendung in der klinischen Forschung und Diagnostik unter den getesteten Fettsäuren am geeignetsten ist.

3.2. Untersuchungsergebnisse an herzgesunden Probanden und Patienten mit kardialen Erkrankungen

3.2.1. Herzgesunde Probanden

In Abb. 17 ist die Elimination der Gesamt- ^{123}J -Aktivität aus

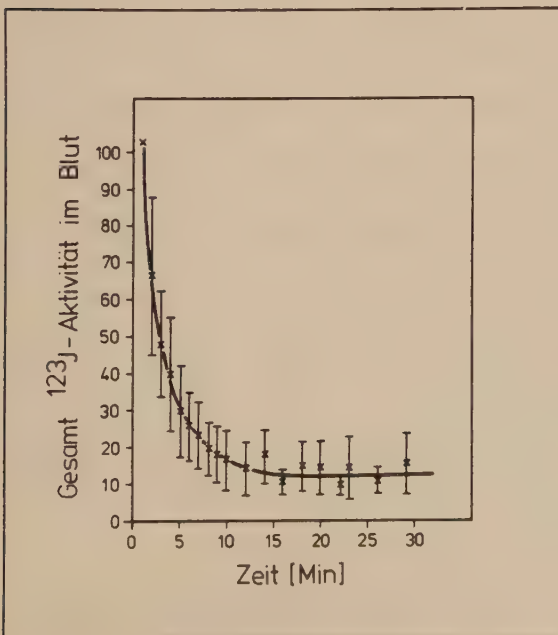


Abb. 17: Blutaktivität nach Injektion von ^{123}IHA bei 10 herzgesunden Probanden ($\bar{x} \pm \text{S.D.}$).

dem peripheren Blut bei 10 Normalpersonen dargestellt. Die gemessenen Impulsraten sind auf den Wert normiert, der 1 Minute nach Applikation der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure gemessen wurde. Die Elimination des Indikators aus dem peripheren Blut ist durch einen anfänglich raschen Abfall mit einer Halbwertszeit von 2 Minuten charakterisiert. Dieser Phase folgt eine Periode langsamer Elimination, die schließlich ein Plateau von 10 bis 15 % der anfänglichen Aktivität erreicht (66).

Dieser Abfall der Aktivität im peripheren Blut wird begleitet von einem Anstieg des inorganischen freien ^{123}J im Blut (Abb. 18). Ab 15 Minuten nach Applikation von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptade-

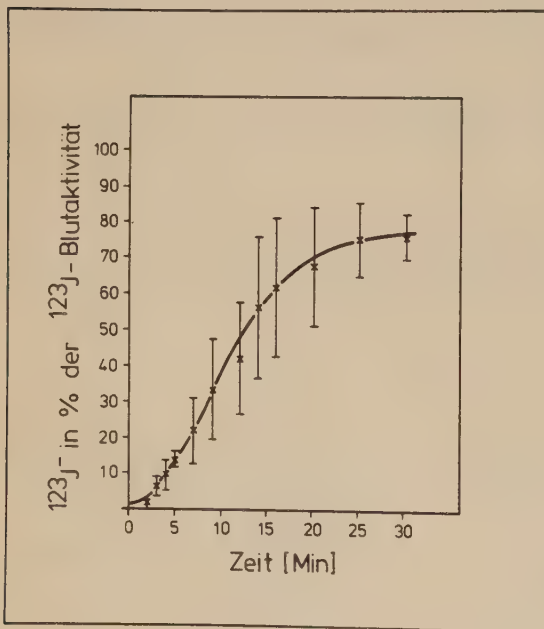


Abb. 18: Anteil von anorganischen ^{123}J an der Blutaktivität nach Injektion von ^{123}IHA .

cansäure finden sich im Mittel im peripheren Blut 59-75 % der jeweiligen Gesamtaktivität als inorganisches ^{123}J . Auch diese Kurve nähert sich einer Plateauphase.

Abb. 19 zeigt ein typisches unter Ruhebedingungen aufgenommenes Myokard-Szintigramm (ohne Background-Korrektur) eines Pa-

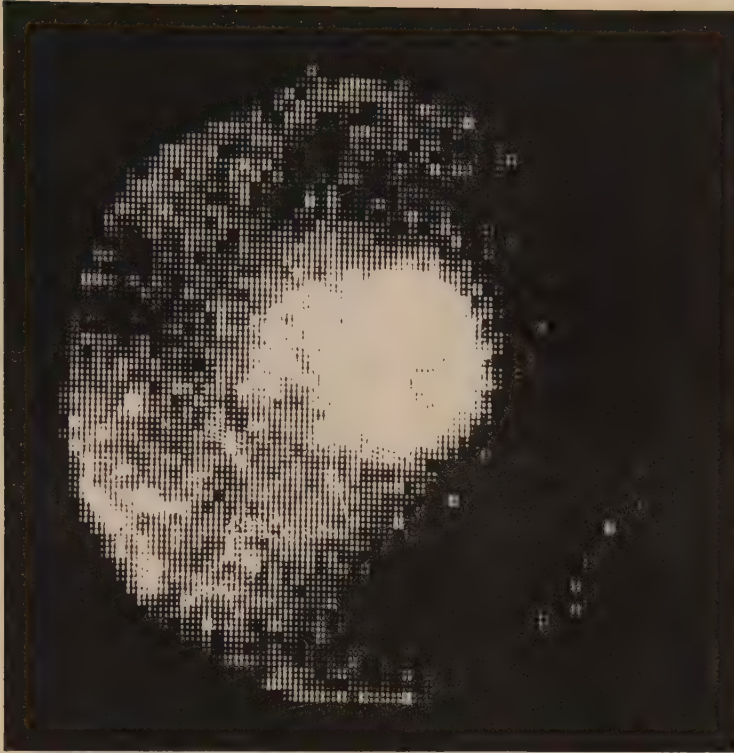


Abb. 19: Normales unkorrigiertes Myokard-
Szintigramm eines herzgesunden
Probanden nach Appl. von 1 mCi
 ^{123}IHA in ap-Projektion.

tienten ohne Herzerkrankung. Die Aufnahme mit der Gamma-Kamera begann 7 Minuten nach der Applikation von 0,7 mCi ^{123}J -Heptadecansäure, die Aufnahmezeit betrug 3 Minuten. Wie ersichtlich, kommt es zu einer deutlichen Aktivitäts-Akkumulation im linksventrikulären Myokard, wobei im Normalfall der applizierte Tracer homogen verteilt ist. Das Verhältnis von Aktivität im Myokard zur umgebenden Background-Aktivität betrug in diesem Falle 2,0:1; dieser Quotient ist somit etwas größer als es von der Thallium-Szintigraphie her bekannt ist. In einer Gruppe von 10 Normalpersonen variierte dieser Quotient von 2,0:1 bis 2,9:1. Da die Eliminations-Halbwertszeit von ^{123}J -Heptadecansäure im Normalfall unter Ruhebedingungen im Durchschnitt etwa 25 Minuten beträgt, kann man schlußfolgern, daß nach einer

einzigsten Applikation die Fettsäure-Szintigraphie zumindest in den drei Standard-Projektionen möglich ist.

Zieht man von diesen Myokardszintigrammen einen konstanten Background von 20-60 % oder einen Background, der sich aus der Aktivität einer mittleren Pixelzahl einer para-kardial gelegenen Region zum jeweiligen Aufnahmezeitpunkt berechnen läßt, ab, so erhält man Myokard-Szintigramme, die qualitativ die Fettsäureverteilung in dem Herzmuskel wiedergeben. Es muß allerdings gesagt werden, daß eine derartige Background-Korrektur nicht exakt das beim Katabolismus der markierten Heptadecansäure anfallende freie ^{123}J berücksichtigt.

Eine optimale Korrektur für freigesetztes ^{123}J erhält man durch Anwendung des in Material und Methoden beschriebenen Korrekturverfahrens, bei dem Na^{123}J als interner Standard genutzt wird. Diese Korrektur führt zu einer signifikanten Kontrastanhebung des dargestellten Myokards. Dies ist aus Abb. 20 ersichtlich, die links ein unkorrigiertes und rechts das nach dem beschriebenen Korrekturverfahren erhaltene Myokard-Szintigramm zeigt. Hierbei handelt es sich um den gleichen Patienten und die gleiche Aufnahmezeit wie in Abb. 19.

Wählt man außerdem unter Anwendung des Korrektur-Verfahrens aus einer Myokardstudie die diastolischen oder systolischen Bilder, so wird die Detailerkennbarkeit innerhalb des Myokards durch Ausschluß kardialer Bewegungsartefakte während des Herzzyklus weiter verbessert, ähnlich, wie es von HAMILTON (72) für die getriggerte Thallium-Szintigraphie beschrieben wurde. Abb. 21 zeigt ein EKG-getriggertes diastolisches Background-korrigiertes Myokard-Szintigramm einer herzgesunden Patientin

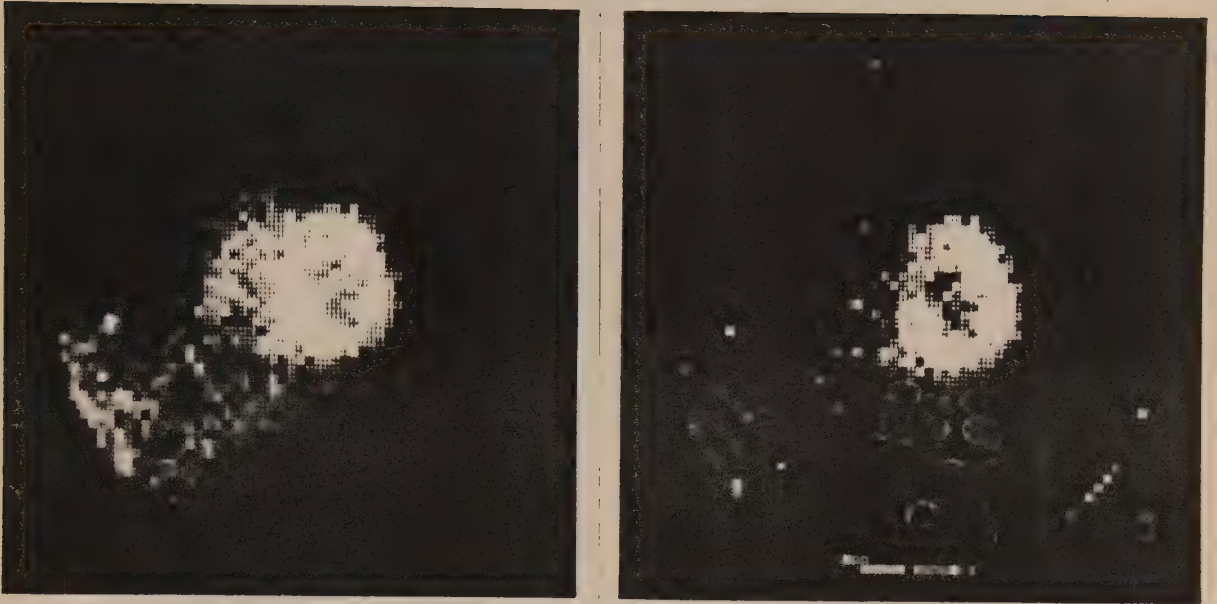


Abb. 20: Myokard-Szintigramme des herzgesunden Probanden aus Abb. 19. Links Originalbild, rechts Background-korrigiertes Bild

unter Ruhebedingungen. In diesem Bild wurden 800.000 Impulse in der ap-Projektion gesammelt, die Meßzeit begann 7 Minuten nach der Indikator-Applikation. Wie ersichtlich, ergibt sich ein optimaler Kontrast zwischen dargestelltem Myokard und umgebendem Background.

Um den Einfluß einer Belastungs-Untersuchung auf das Verhalten der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Myokard zu überprüfen, wurden 6 gesunde Probanden einmal unter Ruhebedingungen und zum anderen 8 Tage später nach einer Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer untersucht (67). Die kardiale Anamnese dieser Probanden sowie die Thorax-Aufnahme und ein vorausgegangenes Belastungs-EKG unter maximaler Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer waren unauffällig.

Die Probanden erhielten 2-3 mCi $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure intra-

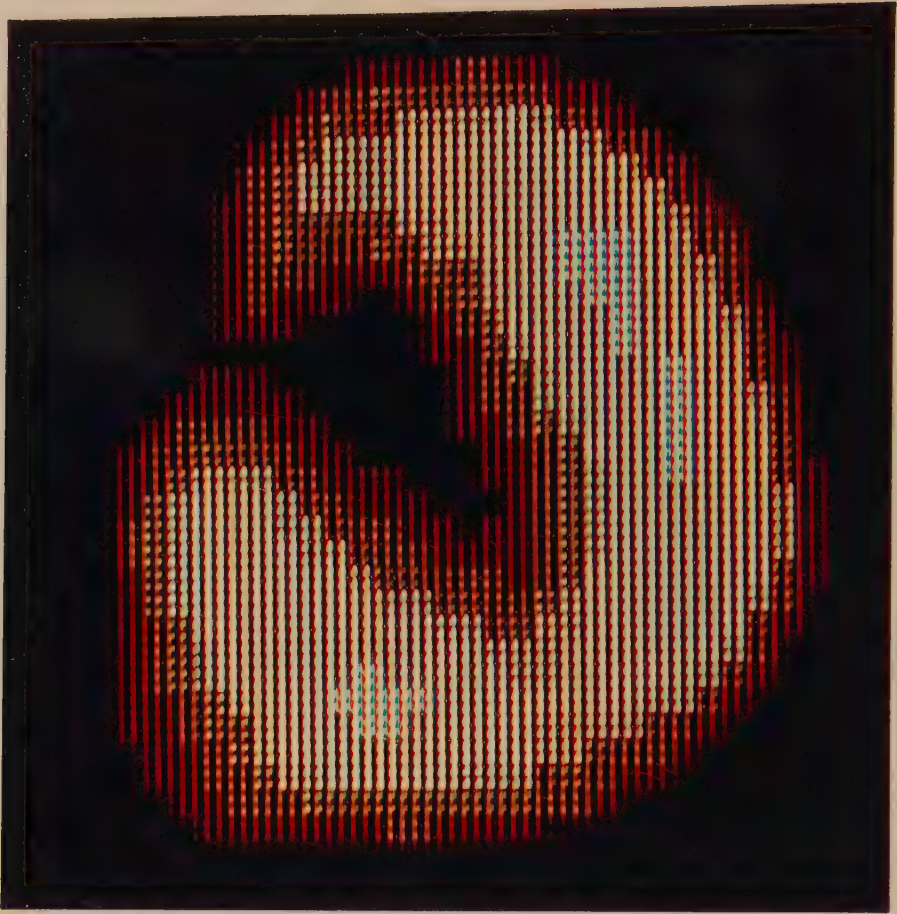


Abb. 21: Diastolisches, Background-korrigiertes Myokard-Szintigramm einer herzgesunden Patientin in ap-Projektion (800.000 Impulse).

venös appliziert. Die Aufnahme mit der Gamma-Kamera erfolgte in der LAO 45°-Projektion. Unter Ruhebedingungen begann die Meßzeit mit der Injektion; unter Belastungsbedingungen erfolgte sie unmittelbar nach Beendigung der Belastungsperiode. Die Belastung erfolgte auf dem Fahrrad-Ergometer bei aufrechter Körperposition, wobei die Belastung sukzessiv über jeweils 3 Minuten bis zum Erreichen der für das jeweilige Alter determinierten Herzfrequenz oder aber bis zur Erschöpfung gesteigert wurde. Die Injektion der Heptadecansäure erfolgte 1 Minute vor Beendigung der Belastung.

Abb. 22 und 23 zeigen Background-korrigierte diastolische Myokard-Szintigramme, die unter Ruhebedingungen (Abb. 22) und nach sukzessiver Belastung bis zu 175 Watt (Abb. 23) bei einem herzgesunden Probanden aufgenommen wurden. In beiden Szintigram-

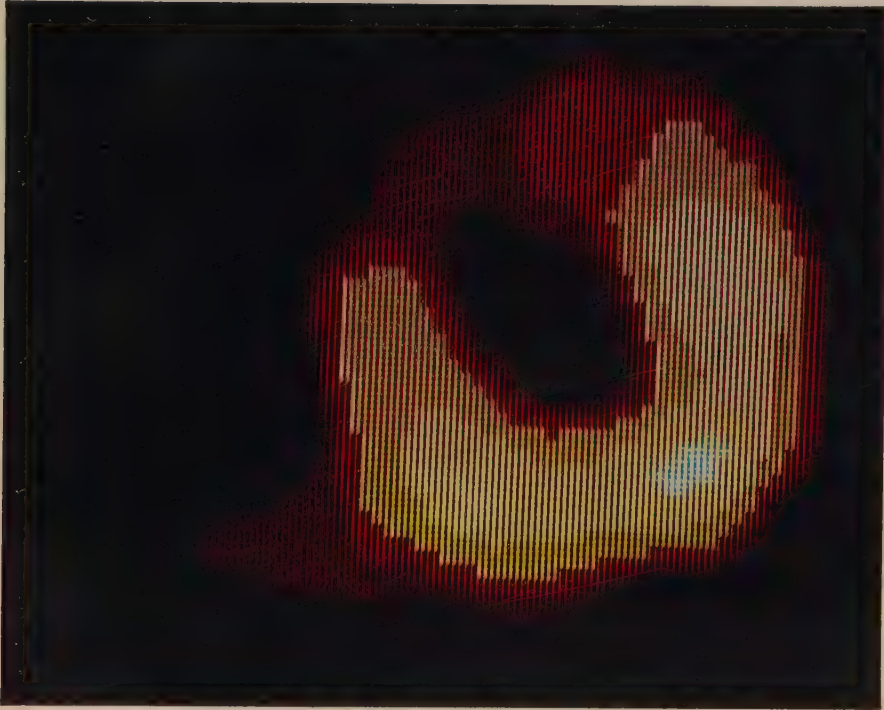


Abb. 22: Diastolisches Myokard-Szintigramm
in LAO 45°-Projektion einer Normal-
person nach Applikation von 2,5 mCi
¹²³IHA. Untersuchung in Ruhe.

men ist eine homogene Verteilung des Indikators im Myokard erkennbar. Nach Belastung sind neben dem linksventrikulären Myokard auch Anteile des rechtsventrikulären Myokards erkennbar. Ein Vergleich dieser Szintigramme zeigt, daß zwischen den Szintigrammen in Ruhe und dem nach einer Belastung kein qualitativer Bildunterschied erkennbar ist.



Abb. 23: Diastolisches Myokard-Szintigramm in LAO 45°-Projektion einer Normalperson nach Applikation von 2,5 mCi ^{123}IHA . Untersuchung nach Belastung bis 175 Watt. Gleicher Patient wie in Abb. 22.

3.2.2. Herzgesunde Probanden, Kinetik der $^{17-123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Herzen

Eine typische Background-korrigierte präkordiale Clearance-Kurve nach Applikation von 2,5 mCi $^{17-123}\text{J}$ -Heptadecansäure sowie von 0,5 mCi $\text{Na}^{123}\text{Jodid}$ ist in Abb. 24 wiedergegeben. Der Indikator akkumuliert im Herzen mit einer Halbwertszeit von 2 Minuten. Das Aktivitätsmaximum wird annähernd 6 Minuten nach Indikator-Applikation erreicht. Die Indikator-Elimination folgt einer monoexponentialen Funktion mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten.

In 10 Normalpersonen wurde unter Ruhebedingungen (siehe Tabelle 2) im Mittel für das Gesamt-Myokard eine Eliminations-Halb-



Abb. 24: Typische Background-korrigierte präkordiale Eliminationskurve einer Normalperson.
Ordinate: Impulszahl
Abszisse: Zeit.

wertszeit von $24,38 \pm 4,72$ Minuten bestimmt (66). Diese Daten stimmen mit den inzwischen von anderen Arbeitsgruppen unter Verwendung des gleichen Radiopharmakons ermittelten Daten überein (73,74,75,76).

Pat.	Alter	Geschlecht	Diagnose	$T_{1/2}$ (Min.)
D.H.	60	M	Normal	19.0
B.H.	48	M	Normal	31.6
C.G.	29	M	Normal	23.6
R.R.	47	M	Normal	22.0
E.M.	58	M	Normal	27.7
L.H.	56	M	Normal	27.5
K.J.	51	M	Normal	23.4
B.W.	43	M	Normal	30.0
P.H.	50	F	Normal	17.0
L.U.	57	F	Normal	22.0

Tab. 2: Myokardiale Eliminationszeiten bei 10 Normalpersonen unter Ruhebedingungen. $\bar{x}$: 24.4 ± 4.7 Minuten.

Bei den 6 gesunden Personen, die unter Ruhe- und Belastungsbedingungen untersucht wurden, wurden neben der Bestimmung der Eliminationszeit für das Gesamt-Myokard auch die regionalen Eliminationszeiten bestimmt (Tabelle 3). In diesem Kollektiv

	Gesamtherz	Septum	Inferior	Posterolateral
Ruhe	$24,0 \pm 5,0$	$22,5 \pm 4,0$	$24,1 \pm 3,0$	$24,7 \pm 2,0$
Belastung	$21,7 \pm 2,0$	$20,4 \pm 2,4$	$20,5 \pm 3,3$	$22,6 \pm 3,5$

n = 6

Tab. 3: Myokardiale Eliminationszeiten für ^{123}IHA bei 6 Normalpersonen unter Ruhe und Belastung.

betrug die Eliminationszeit für das Gesamt-Myokard 24 ± 5 Minuten. Regional variierte sie innerhalb des Septums, der inferioren und posterolateralen Wand zwischen 22,5 und 27,7 Minuten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Arealen sind statistisch nicht signifikant. Nach Belastung betrug die Eliminations-Halbwertszeit für das Gesamt-Herz im Mittel $21,7 \pm 2$ Minuten. Eine Belastungs-Untersuchung führt also zu einer leichten Verkürzung der Eliminationszeiten gegenüber einer Untersuchung in Ruhe. Die regionalen Eliminationszeiten wiesen auch nach Belastung keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Faßt man die Daten, die bei diesen 6 gesunden Probanden nach Applikation der Heptadecansäure unter Ruhe und Belastungsbedingungen erhoben werden, zusammen, so kann festgestellt werden,

daß sich die Szintigramme durch die Belastung nicht ändern. Die Eliminationszeiten sind nach Belastung leicht verkürzt. Diese Daten werden unterstützt durch Untersuchungen von CARLSTEN (77) und Mitarbeitern, die in ihren Experimenten unter Ruhe und Belastung nahezu die gleiche myokardiale Extraktionsrate für freie Fettsäuren fanden.

Bei der Interpretation der Eliminationszeiten muß berücksichtigt werden, daß die Kinetik der Fettsäuren im Myokard durch mehrere Parameter beeinflusst wird. Sie kann z.B. durch die Kettenlänge (17,19,20,34,37,78-83), aber auch, wie oben dargestellt, durch die Position der Markierung, die Wahl des Markierungs-Verfahrens, die spezifische Aktivität des Radiopharmakons und durch beim Stoffwechsel anfallende markierte Metaboliten beeinflusst werden. So fanden POE und Mitarbeiter (54) für die ^{11}C -Palmitinsäure und die endständige ^{123}J -markierte Hexadecansäure zwar das gleiche Eliminations-Verhalten während der ersten 10 Minuten der Meßperiode; nach diesem Zeitpunkt verlief die Eliminationsphase für ^{11}C -Stearinsäure allerdings langsamer als für die Hexadecansäure. POE erklärt diesen Unterschied durch den raschen Metabolismus beider Substanzen und die Redistribution markierter Metaboliten. Da im Falle der ^{11}C -Palmitinsäure die Markierung von der Carboxylgruppe her erfolgte, vermutet er eine Inkorporation dieser beim Metabolismus freiwerdenden Carboxyl-Gruppe in andere organische Moleküle oder aber deren weiterer Abbau zu CO_2 . Hingegen wird beim Abbau der Hexadecansäure Jodacetat - im Falle der Heptadecansäure Jodpropionat - frei. Diese Abbauprodukte werden durch Hydrolyse dejodiert, das freiwerdende ^{123}J verteilt sich danach sehr rasch

im anorganischen Jodpool. Somit ist für die Interpretation der Eliminationsphasen der verschiedenen Fettsäuren, deren Anwendbarkeit derzeit diskutiert wird (84,85), die Kenntnis über die Kinetik der einzelnen Fettsäuren im Myokard unabdingbare Voraussetzung.

Darüber hinaus kann man nicht, wie aus den tierexperimentellen Daten hervorgeht, aus den Eliminationszeiten apodiktisch auf einen bestimmten Schritt im Fettsäurestoffwechsel, wie z.B. direkt auf die β -Oxidationsrate, schließen. Sie müssen vielmehr als ein globaler Parameter verstanden werden, der eine integrale Information über die Fähigkeit der myokardialen Zelle, die zur Verfügung stehenden freien Fettsäuren zur Energie-Produktion zu verwerten, liefert.

3.2.3. Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzerkrankung haben ergeben, daß im Fettsäure-Szintigramm infarzierte Bereiche, und unter Belastung sowie unter Umständen auch unter Ruhebedingungen ischämische Bereiche als Akkumulations-Defekte eindeutig erkannt werden können.

In Abb. 25 ist das Fettsäure-Szintigramm, das bei einer 74jährigen Patientin mit anamnestisch und klinisch gesicherter koronarer Herzerkrankung unter Ruhebedingungen aufgenommen wurde, dargestellt. In dieser ap-Projektion erkennt man eindeutig eine verminderte Aktivitäts-Akkumulation in der Anterolateralwand (66).

In Abb. 26 ist das Myokard-Szintigramm einer 81jährigen Patientin, die unter einer Myokard-Insuffizienz Grad IV (NYHA) infol-

ge einer koronaren Herzerkrankung litt, dargestellt. Antero-

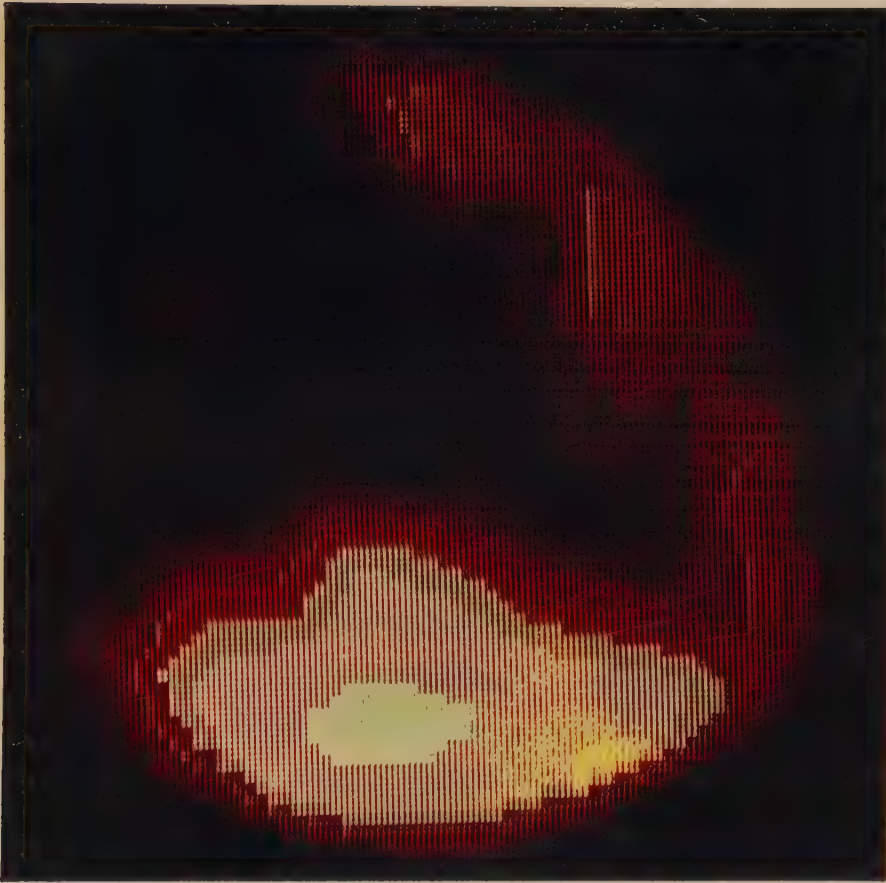


Abb. 25: Diastolisches Background-korrigiertes Myokard-Szintigramm einer 74jährigen Patientin mit KHK in ap-Projektion unter Ruhebedingungen aufgenommen.

lateral ist gegenüber der inferoseptalen Wand eine deutlich reduzierte Heptadecansäure-Aufnahme erkennbar. Die Bestimmung der Eliminationszeiten ergab für einen ischämischen Bereich in der Anterolateralwand eine Eliminations-Halbwertszeit von 42 Minuten, für einen inferoseptalen Bereich mit normaler Fettsäure-Aufnahme einen Wert von 30 Minuten. Abb. 26 zeigt, daß unter Umständen nicht nur die Fettsäure-Aufnahme bereits unter Ruhebedingungen reduziert ist, sondern auch die Eliminationszeiten verändert sein können.

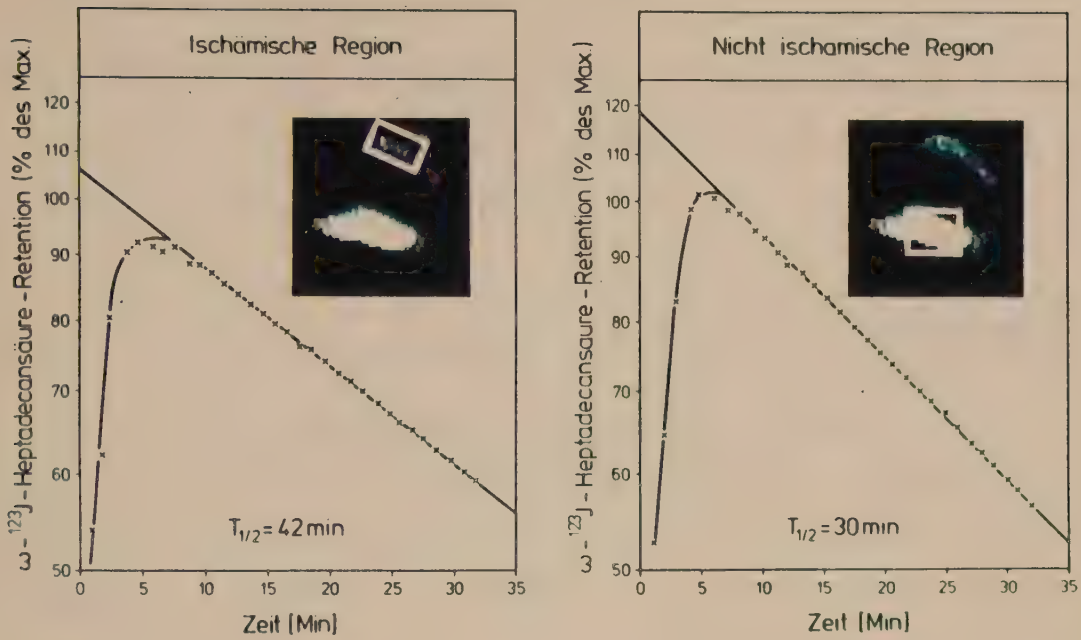


Abb. 26: ^{123}I IHA-Szintigramm und regionale Eliminationszeiten einer 81jährigen Patientin mit KHK. Aktivitätsverläufe in Bereichen der normalen bzw. reduzierten IHA-Akkumulation sind links bzw. rechts dargestellt.

Daß derartige Befunde unter Ruhebedingungen jedoch nicht immer zu erheben sind, belegen die Untersuchungen an einem 52jährigen Patienten mit einer isolierten 90%igen Rivastenose, die erfolgreich dilatiert werden konnte. Dieser Patient wurde unter Ruhe



Abb. 27: Ruheszintigramm eines 52jährigen Patienten mit 90%iger Rivastenosose vor Koronardilatation.

und nach maximaler Belastung vor der Koronardilatation und zum anderen unter Belastungsbedingungen nach koronarer Dilatation untersucht. Abb. 27 zeigt, daß vor Koronar-Dilatation das Ruhe-Szintigramm weitgehend unauffällig ist. Wie aus Tabelle 4 er-

	SEPTUM		POSTEROLATERAL-WAND	
	Ruhe	Belastung	Ruhe	Belastung
Vor Dilatation	0,042	0,017	0,031	0,030
Nach Dilatation		0,028		0,025

Tabelle 4: Regionale Eliminationsraten für ^{123}IHA im Myokard vor und nach Koronardilatation.

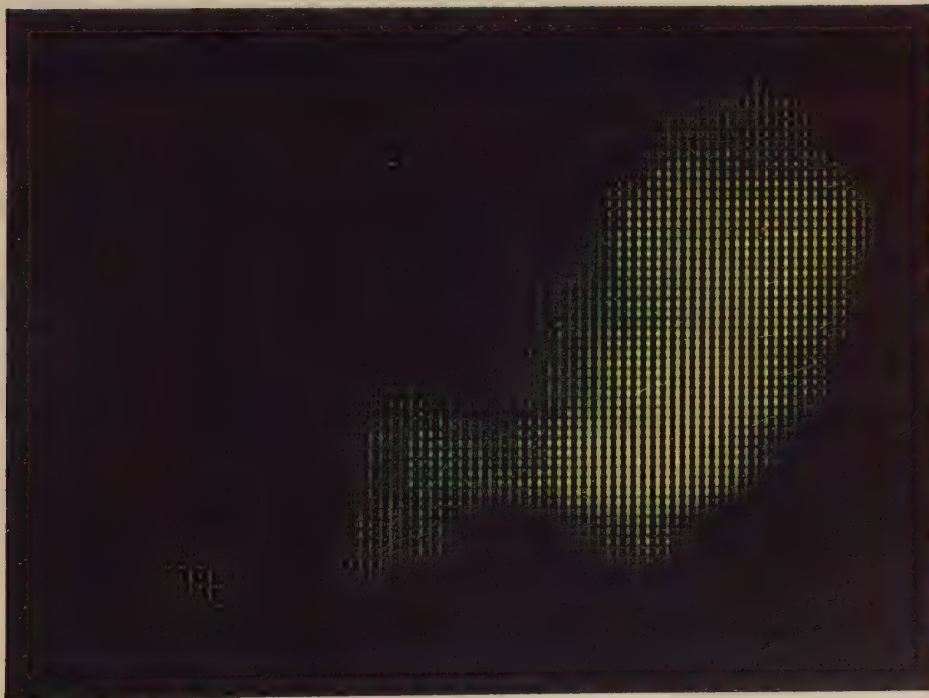


Abb. 28: Belastungs-Szintigramm des Patienten aus Abb. 27 vor Koronardilatation.

sichtlich ist, ist die Eliminationsrate im Septum gegenüber der Eliminationsrate in der gut durchbluteten Posterolateralwand erhöht. Nach Belastung ist die Aktivitätsaufnahme im Septum drastisch reduziert (Abb. 28), gleichzeitig nimmt die Eliminationsrate von 4,2 % unter Ruhebedingungen auf 1,7 % ab. Im Gegensatz hierzu sind Akkumulation der Fettsäure und die Eliminationsrate der Posterolateralwand nahezu wieder identisch. Nach Koronardilatation (Abb. 29) hat sich die Fettsäureaufnahme unter Belastungsbedingungen annähernd normalisiert, ebenfalls die Eliminationsrate (Tabelle 4).



Abb. 29: Belastungs-Szintigramm des Patienten aus Abb. 27 nach Koronardilatation.
Abb. 27 bis 29 in LAO 45°-Projektion.

Dies bedeutet, daß, gegensätzlich zu Normalpersonen, eine Belastungs-Szintigraphie bei der KHK im Vergleich zum Ruhe-Szintigramm zu einem besseren Kontrast-Verhältnis zwischen Myokard und umgebendem Lungen-Gewebe führt, was eine bessere Beurteilung der dargestellten Myokard-Abschnitte erlaubt.

Von dieser Feststellung ausgehend wurden 24 Patienten mit ge-

sicherter koronarer Herzerkrankung nach maximaler Belastung untersucht, wobei die Datenaquisition im list-mode-Verfahren aus der LAO 45°-Projektion erfolgte und das in der Anlage beschriebene Gruppierungs- und Korrektur-Verfahren angewendet wurde. Die LAO-Projektion wurde deshalb gewählt, da aus dieser Projektion mit Einschränkung Versorgungsareale aller drei Hauptkoronararterien sichtbar werden. 8 Patienten hatten eine Ein-gefäß- (1 Patient mit alleiniger Stenose der rechten Koronararterie), 9 eine Zweigefäß- und 7 Patienten eine Dreigefäß-Erkrankung. Alle Patienten wurden bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden unter sukzessiv gesteigerter Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer belastet, wobei die Belastungs-Dauer auf der einzelnen Belastungsstufe jeweils eine Minute betrug. Die Injektion von durchschnittlich 2,7 mCi 17-¹²³J-Heptadecansäure erfolgte eine Minute vor Beendigung der Belastung. Anschließend wurden die Patienten unter die Gamma-Kamera positioniert; die Meßzeit begann im Schnitt 4-5 Minuten nach Injektion des Radiopharmakons.

Abb. 30 zeigt ein typisches Myokard-Szintigramm, das bei einem 59jährigen Patienten mit einem Verschuß des Ramus circumflexus nach Abgang des zweiten Ramus marginalis und einer 50%igen Lumenverjüngung des ersten Ramus marginalis unter Belastung registriert wurde. Die rechte Koronararterie wies deutliche Wandveränderungen in der Peripherie auf. Im Bereich des Riva wurden geringe Wandunregelmäßigkeiten, jedoch keine bedeutsamen Stenosen festgestellt. Der Patient litt unter einer typischen nitropositiven Angina pectoris. Das Belastungs-EKG war positiv. Im Ventrikulogramm wurden vergrößerte Volumina und eine eingeschränkte Kontraktion festgestellt.

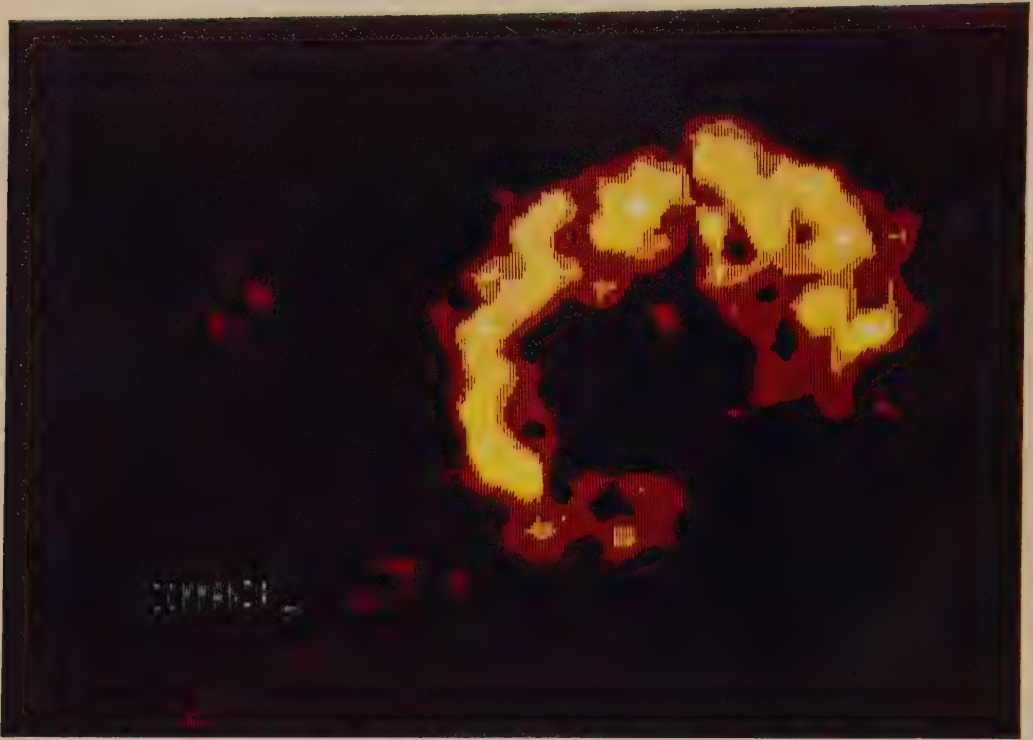


Abb. 30: Diastolisches Myokard-Szintigramm
eines 59jährigen Patienten mit Ste-
nosen des Ramus circumflexus und der
rechten Koronararterie.

Im Fettsäure-Szintigramm kamen Septum und basaler Anteil der Posterolateralwand gut zur Darstellung. Im distalen Anteil der Posterolateralwand bzw. inferior war die Aktivitäts-Akkumulation drastisch herabgesetzt.

Abb. 31 zeigt das Szintigramm eines Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung. Der Riva hatte einen zentralen Abbruch vor Abgang der Diagonaläste mit einer flauen Anfärbung in der Spätphase. Der Ramus circumflexus zeigte eine Abgangsstenose eines sehr hoch abgehenden Ramus marginalis und zwei hintereinander gelegene ca. 50%ige Stenosen vor Abgang eines zweiten, kräftigen Marginalastes. Die rechte Koronararterie hatte einen proximalen Verschluß, über Kollateralen kam es zur Anfärbung des mittleren Drittels, welches erhebliche Wandveränderungen auf-

wies. Der Patient litt seit 1971 unter einer typischen Angina

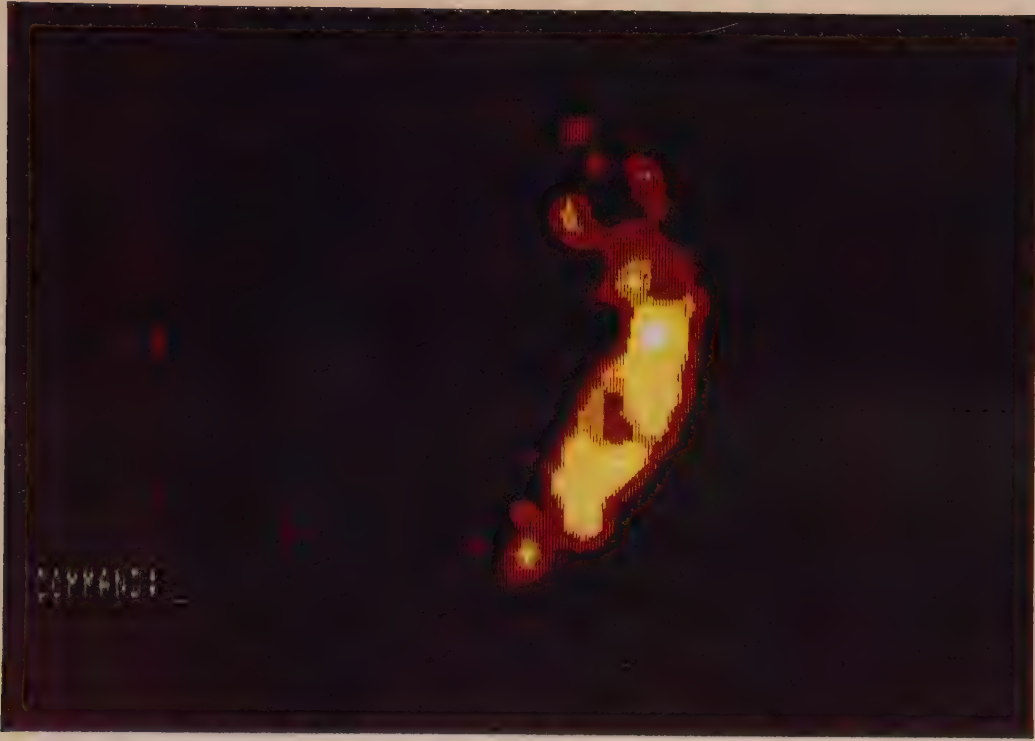


Abb. 31: Diastolisches Myokard-Szintigramm eines 51jährigen Patienten mit einer Dreigegefäß-Erkrankung.

pectoris mit einer deutlichen Progredienz seit dem Jahre 1980. Aus der Anamnese war weiterhin ein Anterolateral-Infarkt bekannt. Bei der Ventrikulographie wurde eine Akinesie der basalen Hinterwand und eine Hypokinesie in den übrigen Wandabschnitten bei vergrößerten enddiastolischem und endsystolischem Volumen beobachtet.

Im Szintigramm (Abb. 31) stellte sich ein dilatierter linker Ventrikel dar. Die Aktivitäts-Belegung war im Bereich des Septums und inferior drastisch herabgesetzt. Posterolateral zeigte sich ein schmalbasiger Parenchymrest mit relativ guter Aktivitätsbelegung. Die Eliminationszeiten betrugen für das Gesamt-Myokard 55 Minuten, regional variierten sie zwischen 42 und 67 Minuten. Sie waren damit hochsignifikant verlängert.

Von den 24 untersuchten Patienten war das Myokard-Szintigramm mit ¹²³IHA in 22 Fällen eindeutig pathologisch, wobei Versorgungsareale verengter Koronararterien eindeutig als Akkumulations-Defekte erkennbar waren. Zwei Patienten hatten ein nahezu normales Myokard-Szintigramm, einer dieser Patienten hatte einen alleinigen proximalen Verschluß der rechten Koronararterie. Somit ergab sich für dieses Patienten-Kollektiv mit einer koronaren Herz-erkrankung eine Sensitivität für die Myokard-Szintigraphie von 92 %. Berücksichtigt man den Umstand, daß ein Verschluß der rechten Koronararterie unter Umständen sich nicht im Szintigramm der LAO-Projektion zeigt, beträgt die Sensitivität sogar 96 %.

Bei allen Patienten dieses Kollektivs wurden auch die Eliminations-Halbwertszeiten, einmal für das Gesamtmyokard, zum anderen für Myokard-Regionen im Septum, in der Posterolateralwand und in der inferioren Wand bestimmt. 18 der 24 Patienten hatten eine verlängerte Eliminationszeit für das Gesamtmyokard (Abb. 32). Im Mittel betrug die Eliminationszeit bei der Eingefäßerkrankung 43,8 Minuten, bei der Zweigefäßerkrankung 68,2 Minuten und bei der Dreigefäßerkrankung 47,8 Minuten. In 6 Fällen lag die Eliminationszeit für das Gesamtmyokard im Bereich der Norm. Hier-von hatten 2 Patienten eine Eingefäßerkrankung, 3 Patienten eine Zweigefäßerkrankung und 1 Patient eine Dreigefäßerkrankung. Bei den beiden Patienten mit einer Eingefäßerkrankung findet sich wiederum jener Patient mit alleinigem Verschluß der rechten Koronararterie und ein Patient mit einer subtotalen Riva-stenose, jedoch mit einem deutlichen Kollateral-Kreislauf von der rechten Koronararterie her. Von den drei Patienten mit Zweigefäßerkrankungen und normaler Gesamt-Eliminationszeit hatte

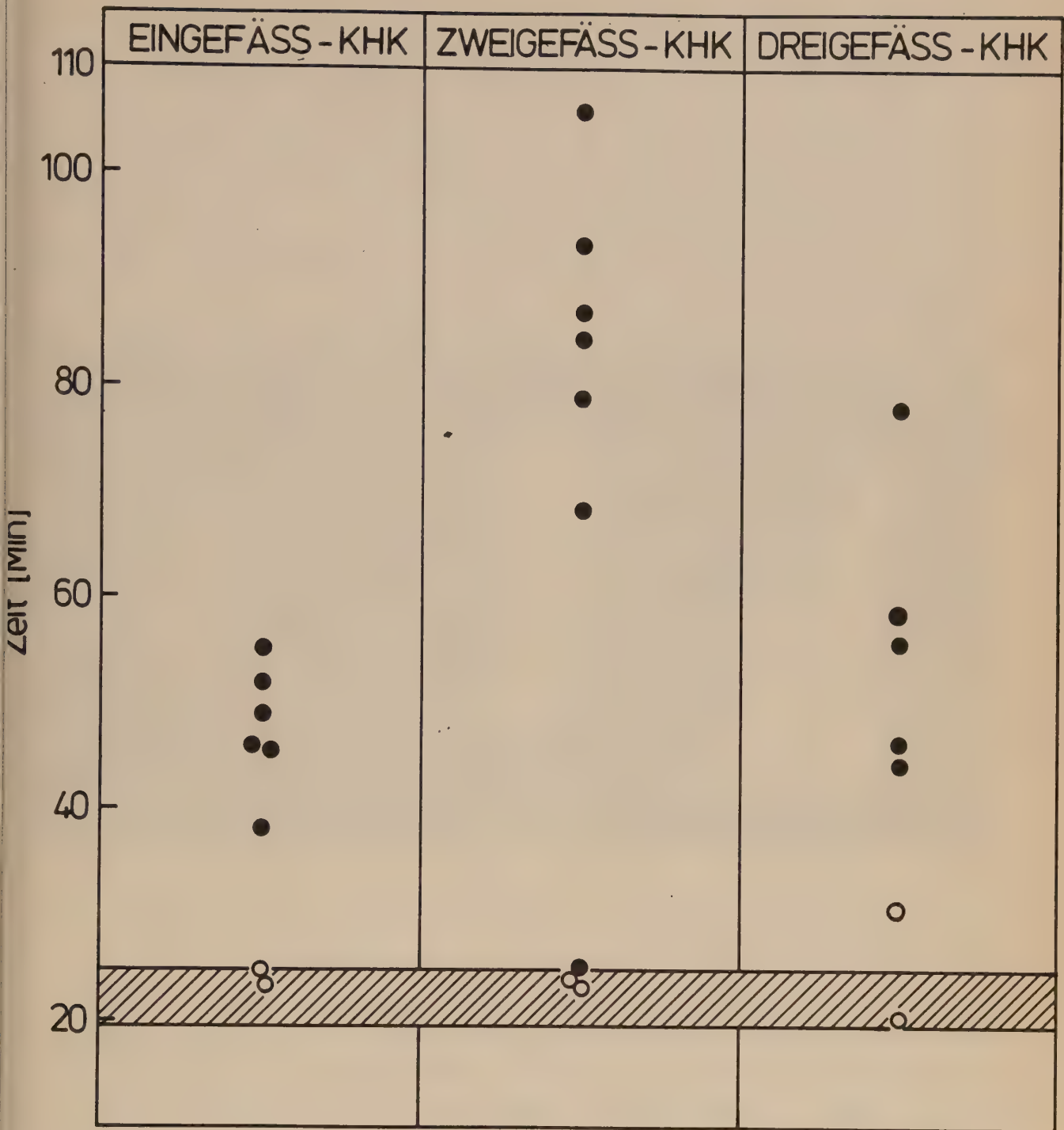


Abb. 32: ^{123}IHA -Eliminationszeiten für das Gesamtmyokard von Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach Belastung. Normbereich herzgesunder Probanden schraffiert dargestellt. ○ = Patienten ohne linksventrikuläre Funktionsstörung. ● = Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung.

ein Patient in zwei Gefäßen je eine 50%ige Stenose. Fünf dieser 6 Patienten hatten keine Anzeichen einer linksventrikulären Funktionsstörung (verminderte Ejektionsfraktion und/oder erhöhter enddiastolischer Druck), hierzu zählte auch die Patientin mit einer Dreigefäßerkrankung. Hingegen hatten 17 der 18 Patienten mit gegenüber der Norm verlängerter Eliminationszeit für das Gesamtmyokard eine linksventrikuläre Funktionsstörung. Bei dem achtzehnten Patienten sei erwähnt, daß die Eliminationszeit mit 30,3 Minuten nur geringgradig gegenüber der Norm verlängert war.

Diejenigen Patienten, die eine verlängerte Eliminationszeit für das Gesamtmyokard aufwiesen, hatten ebenfalls mit Ausnahme des Patienten, der eine Gesamteliminationszeit von 30,3 Minuten hatte, verlängerte Eliminationszeiten in den Myokard-Arealen, die von einer stenosierten Arterie versorgt wurden. Bei den 6 Patienten mit normaler Gesamtherz-Eliminationszeit war nur in einem Falle in einem ischämischen Myokardbereich die Eliminationszeit verlängert, dieser Patient hatte eine linksventrikuläre Funktionsstörung.

Diese Untersuchungen belegen, daß markierte Fettsäuren, unter Belastung angewandt, eine sehr hohe Sensitivität in der Diagnostik der KHK liefern können. Diese Feststellung könnte zu der Schlußfolgerung verleiten, daß Fettsäure-Untersuchungen prinzipiell nur unter Belastungsbedingungen durchzuführen seien. Das folgende Beispiel zeigt jedoch, daß eine unter Ruhebedingungen durchgeführte Untersuchung vor allem bei hämodynamisch subkritischen Stenosen differentialdiagnostisch wertvolle Hinweise liefern kann, so daß bei bestimmten Fragestellungen neben einer Belastungsuntersuchung eine Fettsäuremessung in Ruhe indiziert

sein kann.

In diesem Falle handelte es sich um einen 52jährigen Patienten, bei dem koronarangiographisch eine 30- und 50%ige Stenose der rechten Koronararterie bei einem Rechtsversorgungs-Typ vorlag. Die Aufnahme erfolgte in der 60° LAO-Projektion. Im Szintigramm (Abb. 33) zeigte sich schon unter Ruhebedingungen eine vermin-



Abb. 33: Diastolisches Background-korrigiertes Myokard-Szintigramm in LAO 60°-Projektion und zugehöriges Arteriogramm der rechten Koronararterie. 52jähriger Patient mit einer 30- und 50%igen Stenose der rechten Koronararterie.

derte Aktivitätsaufnahme in dem Myokardanteil, der der rechten Koronararterie zugeordnet werden konnte. Offenbar hat in diesem Falle bereits eine hämodynamisch nicht wirksame Stenose zu einer verminderten Aktivitätsaufnahme geführt, so daß man in diesem Falle eine Utilisationsstörung auf zellulärer Ebene vermuten muß.

Diese Resultate weisen darauf hin, daß bei der Beurteilung der KHK nicht nur die Perfusion, sondern auch die Aufnahmebereitschaft der Myokardzelle für Fettsäuren sowie deren Vermögen, die vorhandene Fettsäure zur Energieproduktion zu verwerten, in Betracht gezogen werden muß (20,27,86). Daß derartige Informationen in größerem Umfang zu erhalten sind unter Verwendung markierter Fettsäuren als von Kalium-Analogen, demonstrieren die von LÖSSE durchgeführten Vergleichsuntersuchungen (87).

LÖSSE und Mitarbeiter verglichen in einer Studie das Thallium-201 und $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure-Szintigramm von 33 Patienten. Dabei handelte es sich um 28 Männer und 5 Frauen einer Altersgruppe von 38-62 Jahren. Bei allen Patienten war zuvor eine Koronarangiographie und Linksherz-Ventrikulographie durchgeführt worden. 18 Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, wobei insgesamt 36 Koronararterien betroffen waren. Zwei weitere Patienten hatten ein linksventrikuläres Aneurysma, verursacht durch einen Infarkt bei normalen Koronararterien zum Zeitpunkt der Untersuchung. Acht Patienten litten unter einer kongestiven Kardiomyopathie, 3 hatten verschiedene Herzerkrankungen (eine PRINZMETAL-Angina, eine intermittierende ventrikuläre Extrasystolie, eine Mitralinsuffizienz). Bei zwei Patienten konnte keine Herzerkrankung festgestellt werden.

Die Myokard-Szintigraphie mit $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure und Thallium-201 wurden unter identischen Bedingungen durchgeführt mit einem durchschnittlichen Zeitintervall von 22 Tagen. Die Patienten erhielten eine mittlere Dosis von $2,17 \pm 0,81$ mCi $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure und durchschnittlich $1,91 \pm 0,19$ mCi Thallium-201 injiziert unter vergleichbarer maximaler Belastung

von 92 ± 36 Watt im Falle der Fettsäure-Szintigraphie und von 97 ± 38 Watt im Falle der Thallium-Szintigraphie. Die Injektion des Radiopharmakons erfolgte jeweils 1 Minute vor Beendigung der Belastung. Die Bildaufnahme begann 5 Minuten nach Belastungs-ende.

Von den 36 signifikant verengten Koronararterien wurden 32 (= 89 %) im Fettsäure- und 30 (= 83 %) im Thallium-201-Szintigramm erkannt (Tabelle 5). Stenosen des Ramus interventricula-

Koronarographie		Myocardszintigraphie							
		n	richtig ^{123}IHA	positiv ^{201}TL	falsch ^{123}IHA	positiv ^{201}TL	erklärt durch ¹⁾		falsch- positiv
							^{123}IHA	^{201}TL	^{123}IHA ^{201}TL
RIVA									
path.	16		100 %	100 %					
norm.	17				100 %	70 %	65 %	58 %	35 % 12 %
R.CIRC.									
path.	10		70 %	30 %					
norm.	23				78 %	30 %	35 %	21 %	43 % 9 %
RCA									
path.	10		90 %	80 %					
norm.	23				70 %	35 %	35 %	30 %	35 % 5 %

¹⁾ = diskrete Hypokinese,- Akinese,- Dyskinesie;
diffuse Hypokinesie, Dilatation

Tab. 5: Korrelation koronarangiographischer und szintigraphischer Befunde von 33 Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen. RIVA = Ramus interventricularis anterior, R.CIRC. = Ramus circumflexus, RCA = rechte Koronararterie.

ris anterior der linken Koronararterie wurden mit beiden Radiopharmaka besser identifiziert als Verengungen des Ramus circum-

von 92 ± 36 Watt im Falle der Fettsäure-Szintigraphie und von 97 ± 38 Watt im Falle der Thallium-Szintigraphie. Die Injektion des Radiopharmakons erfolgte jeweils 1 Minute vor Beendigung der Belastung. Die Bildaufnahme begann 5 Minuten nach Belastungs-ende.

Von den 36 signifikant verengten Koronararterien wurden 32 (= 89 %) im Fettsäure- und 30 (= 83 %) im Thallium-201-Szintigramm erkannt (Tabelle 5). Stenosen des Ramus interventricula-

Koronarographie		Myocardszintigraphie							
		n	richtig ¹²³ IHA	positiv ²⁰¹ TL	falsch ¹²³ IHA	positiv ²⁰¹ TL	erklärt durch ¹⁾ ¹²³ IHA ²⁰¹ TL	richtig ¹²³ IHA	falsch- positiv ²⁰¹ TL
RIVA									
path.	16		100 %	100 %					
norm.	17				100 %	70 %	65 % 58 %	35 %	12 %
R.CIRC.									
path.	10		70 %	30 %					
norm.	23				78 %	30 %	35 % 21 %	43 %	9 %
RCA									
path.	10		90 %	80 %					
norm.	23				70 %	35 %	35 % 30 %	35 %	5 %

¹⁾ = diskrete Hypokinese,- Akinese,- Dyskinesie;
diffuse Hypokinesie, Dilatation

Tab. 5: Korrelation koronarangiographischer und szintigraphischer Befunde von 33 Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen. RIVA = Ramus interventricularis anterior, R.CIRC. = Ramus circumflexus, RCA = rechte Koronararterie.

ris anterior der linken Koronararterie wurden mit beiden Radiopharmaka besser identifiziert als Verengungen des Ramus circum-

flexus und der rechten Koronararterie. Andererseits fand sich in dieser Studie sehr häufig ein abnormales Thallium- und Fettsäure-Szintigramm in den Myokard-Regionen, die von einer nicht verengten Koronararterie versorgt wurden (siehe Tabelle 5). Zwar läßt sich die Anzahl falsch positiver Myokard-Szintigramme dadurch verringern, daß man im Ventrikulogramm erkante Motilitätsstörungen im Versorgungsgebiet intakter Koronararterien derart bewertet, daß sie als pathologisches Korrelat zum Szintigramm gesehen werden. Dennoch bleibt auf den ersten Blick die Spezifität mit 62 % für das Fettsäure-Szintigramm gegenüber 92% für das Thallium-Szintigramm relativ schlecht. Berücksichtigt man allerdings, daß in dieser Studie keine spezielle Background-Korrektur vorgenommen wurde und daß 8 der 33 untersuchten Patienten an einer kongestiven Kardiomyopathie litten, die, wie später dargelegt wird, ein spezifisches Fettsäure-Akkumulations- und -eliminationsmuster im Myokard zeigen, so dürfte die relativ schlechte Spezifität für das Fettsäure-Szintigramm hierdurch mitbedingt sein. Außerdem muß man betonen, daß es sich bei diesem Radiopharmaka-Vergleich um zwei verschiedene Substanzen handelt, wobei, wie oben erwähnt, die myokardiale Fettsäureaufnahme nicht allein wie bei der Thallium-Szintigraphie proportional der Durchblutung des Myokards ist.

Von diesen Ergebnissen ausgehend ist also die Myokard-Szintigraphie unter Verwendung von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure der Thallium-Szintigraphie in der Erkennung der koronaren Herzerkrankung zumindest ebenwertig.

Faßt man die bisherigen Daten zusammen, so läßt sich feststellen, daß eine KHK im Versorgungsbereich stenosierter Koronar-

arterien unter Belastung zu einer verminderten Fettsäureaufnahme führt. Dies kann, muß aber nicht in jedem Fall mit einer verlängerten Eliminationszeit verknüpft sein. Bemerkenswert ist, daß verlängerte Eliminationszeiten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung hochsignifikant korrelieren. Offensichtlich reicht für eine derartige Korrelation bereits die Eliminationszeit-Bestimmung für das gesamte Myokard aus. Dies mag dadurch bedingt sein, daß mitunter in den Versorgungsbereichen intakter Koronararterien verlängerte Eliminationszeiten meßbar sind. Andererseits dürfte es von hohem Interesse sein, festzustellen, ob regional verlängerte Eliminationszeiten mit einer regionalen Funktionsbeeinträchtigung einhergehen.

Die unter Ruhebedingungen erhaltenen Daten deuten darauf hin, daß unter bestimmten Bedingungen bei verminderter Myokarddurchblutung die Extraktion - wahrscheinlich kompensatorisch - erhöht sein kann, damit eine ausreichende Energiebilanz gewährleistet wird. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß in diesem Falle die Eliminationsraten erhöht vorgefunden wurden, was für einen beschleunigten Metabolismus sprechen würde. Im Gegensatz zu diesem Befund konnte in anderen Fällen beobachtet werden, daß eine ausreichende Perfusion bei subkritischer Stenose in Ruhe bereits von einer verminderten Extraktion begleitet wird, was wahrscheinlich auf eine Schädigung von Zellmembranen zurückzuführen ist (16). Erwartungsgemäß waren bei diesen Patienten die Eliminationszeiten auch unter Ruhebedingungen verlängert.

Demnach besteht nach diesen Resultaten kaum ein Zweifel, daß ^{123}J -markierte Fettsäuren eine extern meßbare Information über

den Myokardstoffwechsel liefern können.

Auch, wenn man zur Zeit nicht in der Lage ist, die gemessenen Veränderungen einzelnen metabolischen Schritten zuzuordnen, so gibt es doch zahlreiche experimentelle Informationen, die eine Eingrenzung derjenigen metabolischen Schritte erlauben, die derartige Veränderungen verursachen können.

Einer der grundsätzlichen Feststellungen aus diesen Experimenten bezüglich der Kinetik der Fettsäuren im Myokard ist die Tatsache, daß eine Ischämie für die Myokardzelle erheblich verhängnisvoller ist als eine Anoxie (88). Dies ist dadurch bedingt, daß Anoxie und Ischämie zu unterschiedlichen pathologischen Stoffwechseleränderungen führen. Auch wenn beide einen rapiden Verlust an Kontraktilität bewirken (89), wobei die Abnahme an Kreatin-Phosphat der Abnahme an ATP vorausgeht, kommt es bei ischämischen Bedingungen im Gegensatz zur Anoxie zu einer erheblichen Anhäufung von Laktat und damit zur Reduktion des zellulären PH (90,91). Dabei können die PH-Werte in Bereiche abfallen, bei denen proteolytische Enzyme wie das Katherpsin ihr Aktivitätsoptimum haben (92). Durch Einwirkung dieser Enzyme könnten nicht nur die in den Fettsäurestoffwechsel involvierten Enzymsysteme, sondern auch Membranstrukturen geschädigt werden (16,93). Damit muß bei der Interpretation der Fettsäuren auch an eine Schädigung der Zellmembranen und damit an eine verminderte Permeabilität der Fettsäuren gedacht werden.

Jedoch kann nicht nur die Veränderung der Zellmembran und die Schädigung der für die Fettsäurebindung im Cytosol notwendigen Enzyme (14,35,81,86,46), sondern auch die Verfügbarkeit von

HS CoA im Cytosol die Aufnahmebereitschaft der Myokardzellen für Fettsäuren herabsetzen.

Resultate der Literatur sprechen dafür, daß ein Großteil der Fettsäuren nach der Aufnahme in die Myokardzelle zunächst in einen Triglyceridpool wandert, der als sehr schnell mobilisierbares freies Fettsäuredepot dient (70,71). Nur ein kleinerer Teil der aufgenommenen Fettsäuren wird direkt via Carnitin-System der β -Oxidation zugeführt (43). Da es bei einer Ischämie zu einer Vergrößerung des Triglycerid-Pools kommen kann (13), muß bei der Interpretation der Eliminationszeiten berücksichtigt werden, daß schon bei einem normalen Nettofluß der Fettsäuren im Myokard ein vergrößerter Triglycerid-Pool die Verlängerung der Eliminationszeiten bewirken kann.

Da im ischämischen Myokard die Verfügbarkeit des Carnitins im Cytosol stark reduziert ist (94) und damit auch der Transport der Fettsäuren in die Mitochondrien verlangsamt werden kann, muß neben der Veränderung des Triglycerid-Pools auch die Carnitin-Verfügbarkeit im Cytosol als Ursache für eine verlängerte Eliminationszeit in Betracht gezogen werden.

Andererseits geht aus Literaturdaten hervor, daß unter Ischämiebedingungen die β -Oxidation stark verlangsamt sein kann, so daß auch diese Veränderungen sich in verlängerten Eliminationszeiten widerspiegeln (19,33,45,95,96,97).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann man aus den Daten der vorliegenden Arbeit schlußfolgern, daß die Analyse der Eli-

minationszeiten von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure eine Beurteilung der Energieproduktion in einzelnen Myokard-Segmenten ermöglicht.

3.2.4. Der Einfluß einer aorto-koronaren Bypass-Operation auf den Fettsäurestoffwechsel des Myokards

Um zu überprüfen, welchen Einfluß eine aorto-koronare Bypass-Operation auf die Fettsäure-Aufnahme und den Fettsäureumsatz im Myokard hat, wurden 8 Patienten durchschnittlich 8 Tage vor der Bypass-Operation und 14 Tage nach der Bypass-Operation untersucht. Die Untersuchungen erfolgten unter Ruhebedingungen, einmal, um möglichst frühzeitig postoperativ die Fettsäure-Szintigraphie zu wiederholen, zum anderen aber auch, um festzustellen, ob sich eine echokardiographisch unter Ruhebedingungen postoperativ zu beobachtende Hypokinesie des Septums in einer veränderten Fettsäureaufnahme des Myokards oder in veränderten Fettsäurestoffwechselraten widerspiegelt.

Das Kollektiv war so ausgewählt, daß alle Patienten präoperativ eine Rivastenose hatten. Die prä- und postoperativ erhobenen koronarangiographischen Daten sind in Tabelle 6 wiedergegeben. Sieben dieser Patienten hatten postoperativ offene Bypass-Verhältnisse. Bei Patient P.F. war der Bypass postoperativ nur dünnkalibrig. Die Abbildungen 34 bis 36 zeigen korrigierte diastolische Myokardszintigramme von 3 Patienten dieser Studie vor und nach Bypass-Operation. Bei 4 dieser Patienten war postoperativ eine erheblich verbesserte Fettsäureakkumulation zu erkennen. Auffällig war, daß präoperativ bei diesen 4 Patienten die Akkumulations-Störung sehr ausgeprägt war. Bei zwei Pa-

vor Bypass-Operationnach Bypass-Operation

Pat. G.V. subtotale Riva-Stenose, geringe Wandunregelmäßigkeiten im Ramus circumflexus. Rechte Kranzarterie unauffällig.	Unauffälliger Befund nach Bypass zum Riva und zum Ramus diagonalis
G.S. subtotale Stenose des Riva mit unregelmäßiger Füllung in der Peripherie. Mehrere 50%ige Lumeneinengungen im Ramus circumflexus. Wandunregelmäßigkeiten in der rechten Koronararterie.	Offene Bypass-Verhältnisse zum Riva und Ramus circumflexus.
V.R. 70%ige Stenose des Riva, geringe Gefäßunregelmäßigkeiten des Riva bis in die Peripherie. Retrograde Anfüllung der diastalen Äste der rechten Kranzarterie. 3 ca. 80-90%ige Stenosen der rechten Koronararterie.	Unauffällige Bypass-Verhältnisse zum Riva und zur rechten Koronararterie.
B.H. Subtotale Stenose des Riva	Offener Bypass zum Riva.
G.H. 70%ige Stenose des Riva, 50%ige Stenose des Ramus circumflexus.	Offene Bypass-Verhältnisse zum Riva und zur Circumflexa.
M.J. 75%ige Stenose des Riva, 2 50%ige Stenosen im Verlauf des Ramus circumflexus.	Offene Bypass-Verhältnisse zum Riva und zum Ramus circumflexus.
K.H. 2 50%ige Lumeneinengungen im Riva, gute periphere Füllung des Gefäßes, 50%ige Lumeneinengung eines diagonalen Astes.	Offene Bypass-Verhältnisse zum Riva.
P.F. Hochgradige über 70%ige Stenose des Riva. Wandunregelmäßigkeiten im Bereich des Ramus circumflexus.	Bypass zum Riva und zur Circumflexa: beide Bypässe nur dünnkalibrig durchgängig.

Tabelle 6

tienten, bei denen präoperativ die verminderte Aktivitätsaufnahme im Myokard nicht sehr ausgeprägt war, zeigte sich postoperativ keine signifikante Verbesserung. Eine Ausnahme war

bei Patient K.H. gegeben, bei dem sich bei einer präoperativ ausgeprägt verminderten Aktivitätsakkumulation auch postoperativ keine wesentliche Befundverbesserung zeigte. Bei Patient

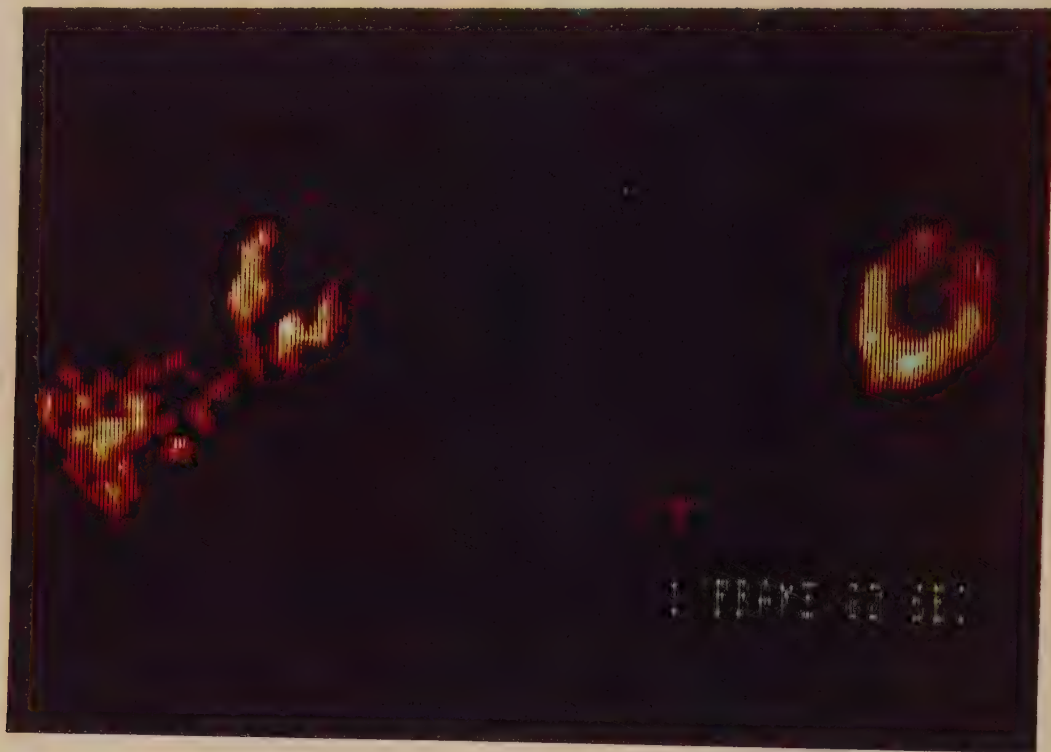


Abb. 34: Myokard-Szintigramme in LAO 45°-Projektion von Patient G.V. aus Tabelle 6 links: präoperatives Bild; rechts: postoperatives Bild. Aufnahmen in Ruhe.

P.F., bei dem postoperativ der Bypass nur teilweise durchgängig war, konnte postoperativ eine eindeutige Verschlechterung des Akkumulations-Bildes festgestellt werden.

Diese Resultate deuten darauf hin, daß das Ausmaß der reversiblen Schädigung nicht bei allen Patienten gleichzuwerten ist. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß diese Aussage



Abb. 35: Myokard-Szintigramme in LAO 45°-Projektion von Patient B.H. aus Tabelle 6, links: prä-operatives Bild; rechts: postoperatives Bild. Aufnahmen in Ruhe.

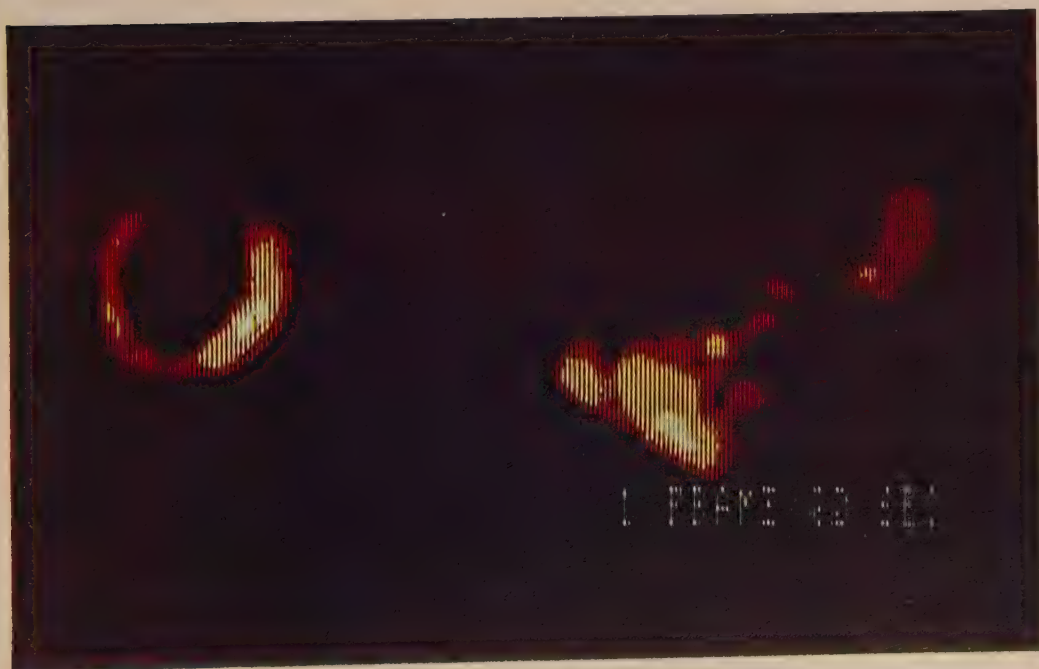


Abb. 36: Myokard-Szintigramme in LAO 45°-Projektion von Patient P.F. aus Tabelle 6, links: prä-operatives Bild; rechts: postoperatives Bild. Aufnahme in Ruhe.

sich nur auf den unmittelbaren postoperativen Zustand bezieht.
Für eine langfristige Beurteilung stehen Untersuchungen aus.

Myocardiale Eliminationshalbwertszeiten [min] für ^{123}IHA vor und nach Bypaß-Operation

	Gesamtherz		Septal		Segmente Inferior		Posterolateral	
	vor Bypaß	nach Bypaß	vor Bypaß	nach Bypaß	vor Bypaß	nach Bypaß	vor Bypaß	nach Bypaß
Pat. G.V.	81,3	24,5	a 53,9 b 57,1	23,1 18,8	86,6	21,0	a 194,7 b 117,4	31,0 20,3
G.S.	47,1	16,0	a 50,0 b 39,9	13,5 11,8	79,0	17,5	a 59,2 b 64,1	19,2 18,5
V.R.	28,4	30,7	a 24,5 b 28,2	30,0 25,5	27,0	33,0	a 29,4 b 29,0	30,0 33,0
B.H.	18,6	18,2	a 18,6 b 13,1	14,9 27,1	15,0	22,0	a 19,2 b 17,2	19,2 21,4
G.H.	29,4	29,0	a 26,1 b 22,1	27,8 20,3	24,0	25,6	a 30,7 b 32,8	29,0 28,4
M.J.	24,5	23,8	a 20,8 b 17,9	19,2 22,1	21,5	23,6	a 28,3 b 25,7	28,0 29,2
K.H.	33,0	28,8	a 26,9 b 36,0	21,0 32,1	45,1	38,0	a 32,3 b 42,5	27,0 37,2
P.F.	33,8	38,2	a 23,1 b 18,7	61,9 34,8	21,5	35,7	a 29,7 b 20,3	38,6 38,0

a = basaler Teil, b = distaler Teil

Tabelle 7

Die prä- und postoperativ gemessenen Eliminationszeiten sind aus Tabelle 7 ersichtlich. Bei den Patienten wurden septal und posterolateral zwei Regionen für die Bestimmung der Eliminationszeiten gewählt.

Von den 4 Patienten mit präoperativ schlechter Akkumulation im Fettsäure-Szintigramm und postoperativer Verbesserung hatten zwei präoperativ ausgeprägt verlängerte Eliminationszeiten, zwei normale Zeiten. Während bei den zwei Fällen mit verlängerter präoperativer Eliminationszeit postoperativ die Zeiten sich deutlich verkürzt hatten, blieben bei den zwei Patienten mit präoperativ normalen Zeiten die postoperativen Zeiten unverändert. Bei den zwei Patienten, die präoperativ nur eine leicht verminderte Akkumulation im Szintigramm zeigten und postoperativ keine signifikanten Veränderungen im Szintigramm aufwiesen, waren die Eliminationszeiten präoperativ annähernd im Normbereich, sie änderten sich postoperativ nicht. Bei Patient K.H., bei dem sich die präoperativ relativ schlechte Fettsäureakkumulation postoperativ nicht wesentlich änderte, verbesserte sich die präoperativ verlängerte Eliminationszeit postoperativ nur mäßig. Wie erwartet, kam es bei Patient P.F., bei dem der Bypass teilweise verschlossen war und sich das postoperative Szintigramm verschlechtert hatte, zu einer Verlängerung der Eliminationszeiten. Die Verschlechterung der Eliminationszeiten war vor allem im septalen Bereich ausgeprägt. Diese Daten lassen darauf schließen, daß durch eine Bypass-Operation nicht nur die Fettsäure-Aufnahme im Myokard, sondern auch die Fettsäure-Verwertung beeinflußt werden kann. Auch wenn dieses relativ kleine Kollektiv keine eindeutige Aussage erlaubt, ist nicht zu übersehen, daß aus diesen Daten Hinweise zu entnehmen sind, die zeigen, daß eine erfolgreiche Bypass-Operation nicht immer die Aufnahmefähigkeit der Myokardzelle für Fettsäuren sowie eine Verbesserung der intrazellulären Fettsäureverwertung nach sich ziehen muß.

Bezüglich der Fragestellung einer Korrelation zwischen postoperativer Septumhypokinesie und gestörtem Fettsäuremetabolismus wurde zwar in 4 Fällen postoperativ eine Septumhypokinesie diagnostiziert, eine Korrelation zu den in dieser Studie erhobenen Daten (Akkumulation und Elimination) ließ sich jedoch nicht herleiten.

3.2.5. Der Einfluß eines Rehabilitationstrainings auf den Fettsäurestoffwechsel des Myokards

In einer weiteren Studie wurde der Einfluß eines Rehabilitationstrainings nach abgelaufenem Infarkt auf die Fettsäureaufnahme und den Fettsäureumsatz im Myokard überprüft.

Untersucht wurden 11 Infarkt-Patienten im Alter zwischen 48 und 60 Jahren. Sieben dieser Patienten hatten einen Hinterwand-Infarkt und 4 einen anteroseptalen Infarkt erlitten. Acht dieser Patienten wurden vor und nach einem einjährigen Rehabilitationstraining untersucht. Als Kontrollgruppe wurden 3 Patienten, die nicht an dem Rehabilitationstraining teilgenommen hatten, ebenfalls in einem einjährigen Abstand untersucht.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Trainingsgruppe war, daß der Infarkt mindestens 6 Monate zurücklag. Es durfte keine Ruhe- oder Belastungsinsuffizienz unter geringer Belastung bestehen, und es durfte keine Arrhythmie vorhanden sein, die durch eine Belastung verschlimmert oder ausgelöst wurde. Der Quotient von Herzvolumen/kg Körpergewicht durfte einen Wert von 12-13 nicht überschreiten. Weiterhin wurde ein Aneurysma ausgeschlossen. Die Patienten mußten in der Lage sein, eine Belastung von 100 Watt ohne nennenswerte subjektive Beschwerden zu ertragen. Unter dieser Belastung durften keine ausgeprägten

EKG-Veränderungen auftreten.

Die Untersuchungen mit ^{123}IHA wurden jeweils nach einer sukzessiven Belastung über 25, 50, 75 und 100 Watt von je 3 Minuten Dauer bei aufrechter Körperposition auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Injektion des Radiopharmakons und Meßverfahren waren die gleichen, wie früher beschrieben.

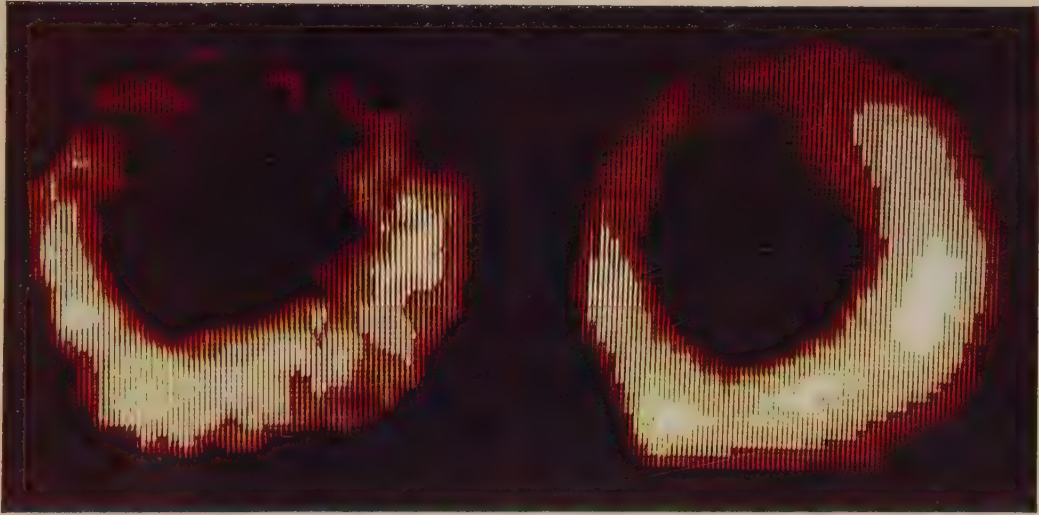


Abb. 37: Myokard-Szintigramme von Patient S.H. aus Tabelle 8 in LAO 45°-Projektion vor und nach einjährigem Rehabilitationstraining

Abb. 37 zeigt das Myokardszintigramm eines Patienten (Patient S.H. aus Tab. 8) vor und nach einjährigem Rehabilitationstraining. Man erkennt eine deutlich verbesserte Akkumulation der ^{123}J -Heptadecansäure in der Posterolateralwand nach der Trainingsperiode.

Hingegen ist bei Patient P.H. (Abb. 38) mit einer relativ guten Aktivitätsakkumulation vor der Trainingsperiode keine wesentliche Verbesserung der ^{123}IHA -Aufnahme nach der Rehabilitationszeit zu beobachten.

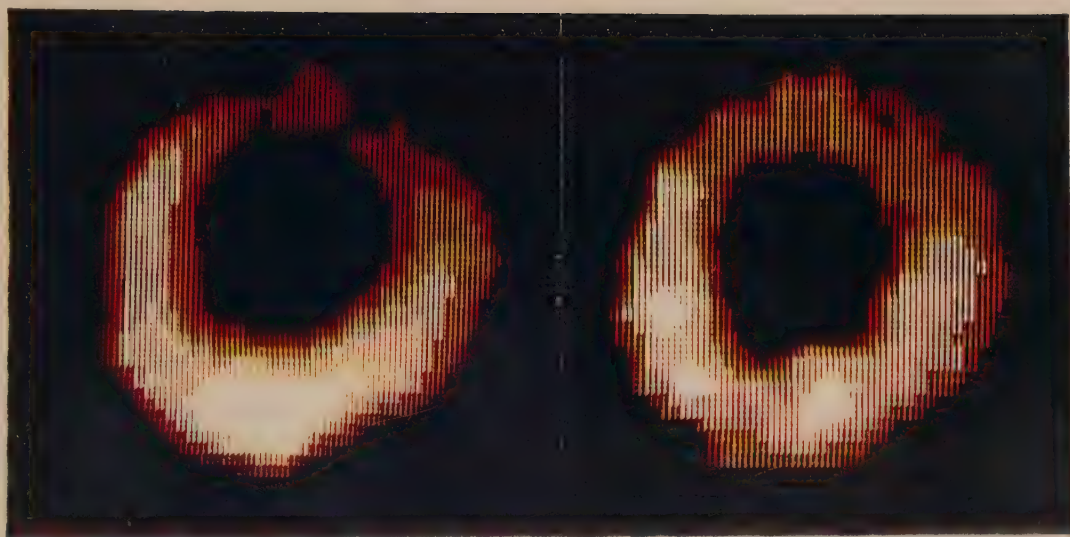
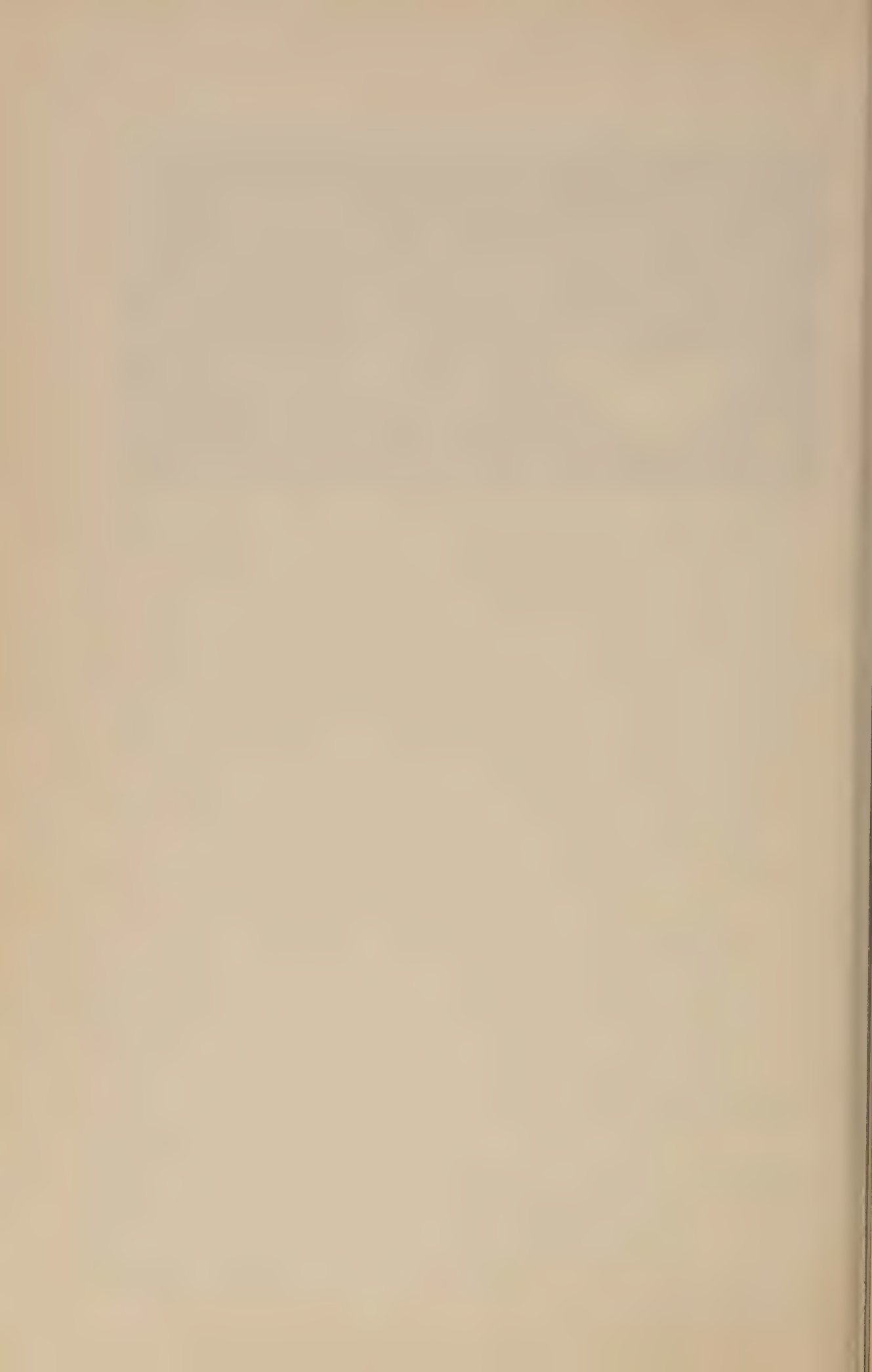


Abb. 38: Myokard-Szintigramme von Patient P.H. aus Tab. 8 in LAO 45°-Projektion vor und nach einjährigem Rehabilitationstraining

Von den untersuchten 8 Patienten, die an dem Rehabilitationstraining teilnahmen, zeigten 5 Patienten eine verbesserte ^{123}IHA -Aufnahme in den Myokardregionen, die vor der Trainingsperiode eine verminderte Akkumulation hatten. In einem Falle blieb das Szintigramm unverändert (Patient P.H.), bei einem Patienten kam es zu einer Befundverschlechterung in der Posterolateralwand, die bei der ersten Untersuchung eine relativ gute ^{123}IHA -Aufnahme zeigte (Patient V.A.). Bei einer Patientin (Patientin B.H.) blieb die ^{123}IHA -Akkumulation in der inferioren und posterolateralen Wand unverändert, im Bereich des Septums ergab sich eine Befundverschlechterung.

Die Daten der Eliminationszeiten aller Patienten finden sich in Tab. 8. Vor dem Rehabilitationstraining waren die Eliminationszeiten für das Gesamtmyokard bei 6 Patienten hochgradig verlängert, bei 2 Patienten geringgradig. Hierbei handelt es



Eliminationshalbwertszeiten von Patienten mit Myokardinfarkt vor (b) und nach Rehabilitationstraining (a)

	Gesamtherz		Segmente					
	b	a	anteroseptal		inferior		posterolateral	
	b	a	b	a	b	a	b	a
Pat. P.H.	30	31	23	24	33	43	38,2	36,4
V.A.	30	29,3	22,8	19,5	37	37,3	37,5	48,6
H.G.	72	38	40,5	25,5	124	59	174	60
M.H.	64	46	71,5	52	56	51	57,5	41,5
F.J.	72	25	43,5	21	92	28	118	26
S.K.	50	31	39,5	23	70	37	57	35
S.P.	42	34	46,5	36,5	34	30	39	29,5
B.H.	65	78	51,8	64	57	56	94	93

Tabelle 8

sich um Patient P.H. und Patient V.A. der Tabelle 8. Nach der Trainingsperiode zeigte sich bei den 5 Patienten mit einem verbesserten Myokard-Szintigramm eine Verbesserung der Eliminationszeiten. Bei den Patienten P.H. und V.A. mit geringer Verlängerung der Eliminationszeiten vor der Trainingsperiode waren hinterher keine Veränderungen zu beobachten. Bei Patientin B.H. war die Eliminationszeit nach der Trainingsperiode gegenüber der Erstuntersuchung verlängert. In der Gruppe der 5 Patienten mit einer signifikanten Verbesserung der Zeiten für das Gesamtmyokard verbesserten sich auch die regionalen Eliminationszeiten. Bei Patient P.H. verschlechterte sich die Eliminationszeit in der inferioren Wand von 33 auf 43 Minuten,

bei Patient V.A., bei dem sich posterolateral das Szintigramm verschlechtert hatte, stieg die Eliminationszeit von 37,5 auf 48,6 Minuten an. Patient B.H. hatte nach der Trainingsperiode eine relativ verlängerte Eliminationszeit im Septum, während die Zeiten inferior und posterolateral unverändert blieben.

In dieser Gruppe verbesserte sich mit Ausnahme bei den Patienten S.P. und B.H. nach dem Rehabilitationstraining die körperliche Leistungsfähigkeit um durchschnittlich 25 Watt.

Bei den drei Infarktpatienten, die als Kontrollpersonen nicht an dem Rehabilitationstraining teilnahmen, waren nach dem einjährigen Untersuchungsintervall sowohl das Myokard-Szintigramm als auch die Eliminationszeiten nicht signifikant verändert. Bei diesen Patienten blieb die körperliche Leistungsfähigkeit ebenfalls unverändert.

Bei der Beurteilung der Effekte, die durch ein Ausdauertraining zu erreichen sind, muß zwischen peripheren und zentralen hämodynamischen und metabolischen Adaptationen differenziert werden. Hämodynamisch vollzieht sich eine periphere Anpassung, wie experimentell belegt werden konnte, in einer verbesserten intramuskulären Blutverteilung (98), in einer Entwicklung von Kollateralen und in einer verbesserten Kapillarisation (99,100, 101). Metabolisch erhöht sich in der peripheren Muskulatur die Anzahl der Mitochondrien (102,103,104), zudem nimmt deren Größe zu. Außerdem wurde eine erhöhte Enzymaktivität (105-110), ein größerer Myoglobingehalt (105), ein Anstieg im intramuskulären Glykogengehalt (105) und eine verbesserte Fettsäure-Verbrennung unter Belastung beobachtet (111). Die zentrale Adaptation durch körperliches Training beruht auf einer Abnahme der Herzfrequenz

in Ruhe und insbesondere unter einer submaximalen Belastung (112-124), in vielen Fällen in einem Abfall des systolischen Blutdrucks unter hohen Belastungen (125-132), in einer Verlängerung der Diastole (125, 133-135), in einer verminderten Kontraktion (136-140) und einem reduzierten peripheren Widerstand (128, 141-143) sowie in einer verminderten Katecholamin-Ausschüttung unter einer gegebenen Belastung (130).

Nach den vorliegenden Daten verbesserte sich bei 5 von 8 Patienten der Fettsäurestoffwechsel des Myokards durch ein systematisches Ausdauertraining. 2 dieser 8 Fälle zeigten keine Verbesserung, in einem Falle wurde eine Verschlechterung des myocardialen Fettsäuremetabolismus gemessen. Mit Einschränkung - relativ kleines Patientenkollektiv, nicht randomisierte Studie - deuten diese Daten darauf hin, daß markierte Fettsäuren ein sensibler Parameter zur Beurteilung zentraler Einflüsse eines Rehabilitationstrainings sein können. Vergleichbare Ergebnisse sind aus der Literatur nicht bekannt.

3.3. Untersuchungsergebnisse von Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie (CCM)

In dieser Studie wurden 13 Patienten mit einer ausgeprägten Form der kongestiven Kardiomyopathie und 7 Patienten mit einer Frühform dieser Erkrankung, die von KUHN (144) als latente Kardiomyopathie bezeichnet wird, untersucht (67).

Die Patienten mit ausgeprägter CCM hatten alle eine Herzinsuffizienz der Klasse III - IV nach NYHA. Das Herz war im

Röntgenbild verbreitert (kardiothorakales Verhältnis $>50\%$). Die Diagnose wurde abgesichert durch eine Links- und Rechts-herzkatheterisierung. Hierbei wurden dilatierte Ventrikel, eine Kontraktionsminderung, offene weite Koronararterien ohne Zeichen einer Arteriosklerose und keinerlei Klappenveränderungen festgestellt. Ein Hochdruck bestand nicht. Bei 2 dieser Patienten (F.A. und H.M. in Tab. 9) wurden Katheterbiopsien durchgeführt. Der mikroskopische Befund ergab bei Patient H.M. eine moderierte Hypertrophie der Muskelzellen, die Zellkerne waren vergrößert und oft von Vakuolen umgeben. Die Myofibrillen waren heterogen verteilt. Das bioptische Material von Patient F.A. war mikroskopisch unauffällig, jedoch wurden elektronenoptisch Variationen in der mitochondrialen Struktur erkannt. Außerdem wurden Myelinfiguren entdeckt und gelegentlich kleine Fetttröpfchen gesehen.

Die Patienten mit latenter Kardiomyopathie hatten im Röntgenbild eine normale Herzgröße. Die Koronarographie, die wegen thorakaler Beschwerden und eines abnormen Belastungs-EKGs durchgeführt worden war, zeigte keinen pathologischen Befund. Die Ventrikelgrößen waren normal, eine Kontraktilitätsminderung bestand nicht. Unter Ruhebedingungen wurden normale linksventrikuläre Drucke und ein normaler Pulmonalarteriendruck gemessen. Unter Ergometerbelastung stieg der Pulmonalarteriendruck jedoch in den pathologischen Bereich.

Die Patienten mit schwerer Kardiomyopathie wurden unmittelbar nach einer Belastung von 25 Watt über 3 Minuten bei aufrechter Körperposition auf dem Fahrradergometer untersucht. Bei den Patienten mit latenter Kardiomyopathie erfolgte die Untersu-

Myocardiale Eliminationshalbwertszeiten [min] für ^{123}IHA in Pat. mit CCM

	Gesamt- herz $t_{1/2}$	Septum		Inferior		Postero- lateral	
		$t_{1/2}$	Akk.	$t_{1/2}$	Akk.	$t_{1/2}$	Akk.
Pat. K.R.	42,0	a 37,0 b 37,0	+ +	31,0	+	a 35,0 b 42,0	+ ++
S.E.	29,0	a 24,0 b 22,0	- +	34,0	++	a 31,0 b 33,0	+ ++
F.A.	24,6	a 30,7 b 25,0	+ +	25,4	++	a 21,3 b 24,1	+ ++
D.H.	25,0	a 21,3 b 19,0	- +	20,2	+	a 27,0 b 28,0	++ ++
E.G.	40,6	a 23,2 b 30,0	- ++	67,2	++	a 35,8 b 44,4	+ ++
S.G.	52,7	a 29,4 b 30,2	- ++	53,7	-	a 86,6 b 45,2	+ -
N.H.	44,2	a 37,7 b 28,6	- -	31,7	+	a 43,5 b 46,0	++ ++
B.W.	37,2	a 15,1 b 34,1	- ++	44,3	+	a 51,3 b 36,4	++ ++
S.P.	49,5	a 28,1 b 42,4	- +	57,2	+	a 33,0 b 60,3	- ++
P.H.	40,3	a 39,8 b 21,3	++ -	22,2	++	a 22,4 b 73,2	+ ++
R.H.	53,1	a 44,6 b 32,0	- ++	66,0	+	a 53,1 b 116,2	+ ++
K.H.	72,8	a 63,7 b 54,0	- +	65,1	+	a 62,7 b 55,7	++ +
H.M.	35,4	a 23,2 b 19,7	- -	31,1	++	a 40,9 b 44,9	+ ++

++ = Akk. normal, + = Akk. vermindert, - = Akk. schlecht
a = basaler Teil, b = distaler Teil

chung nach einer bis zum Auftreten kardialer Beschwerden durchgeführter sukzessiven Belastung. Die mittlere Endbelastung lag bei dieser Gruppe zwischen 75 und 100 Watt.

Abb. 39 zeigt das Myokardszintigramm eines Patienten mit schwe-

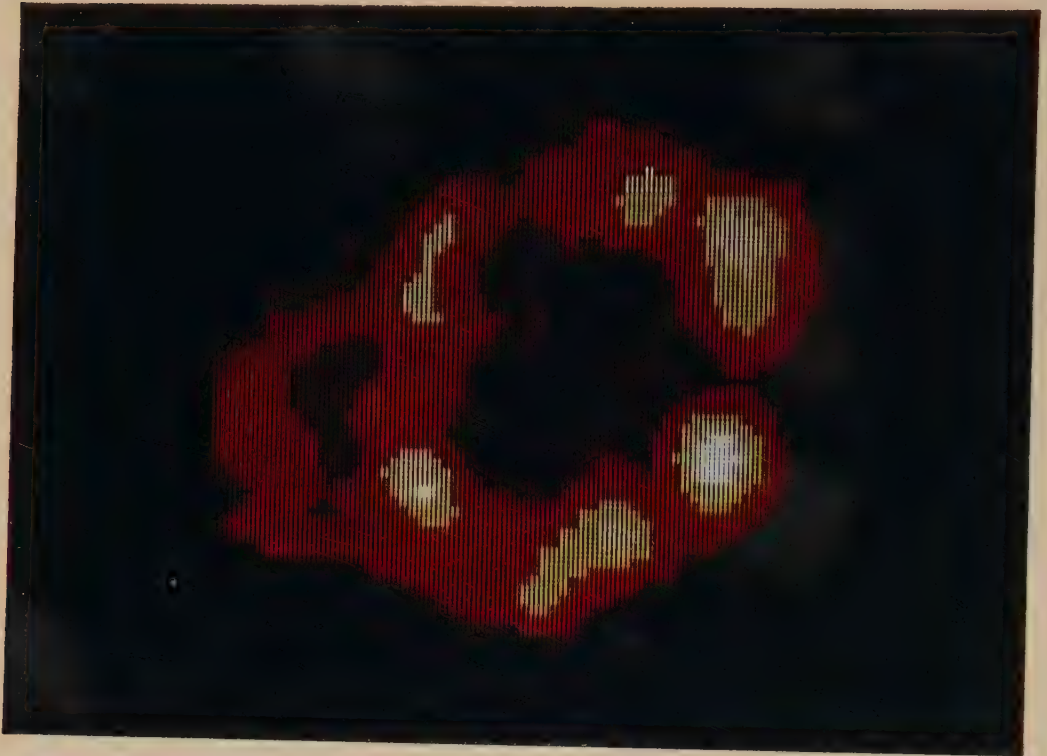


Abb. 39: Myokard-Szintigramm eines Patienten mit schwerer kongestiver Kardiomyopathie in LAO 45°-Projektion. Aufnahme erfolgte nach einer Belastung von 25 Watt.

rer CCM. Es ist klar erkennbar, daß die Aktivitätsakkumulation innerhalb des gesamten dargestellten Myokards hochsignifikant unterschiedlich ist, d.h., es sind Bereiche normaler als auch deutlich verminderter Fettsäureaufnahme erkennbar. Bei allen Patienten mit schwerer CCM konnte dieses heterogene Akkumulationsmuster von $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Myokard beobachtet werden, wobei als Maß für eine heterogene Aktivitätsakkumula-

tion Aktivitätsdifferenzen von mehr als 20 % betrachtet wurden.

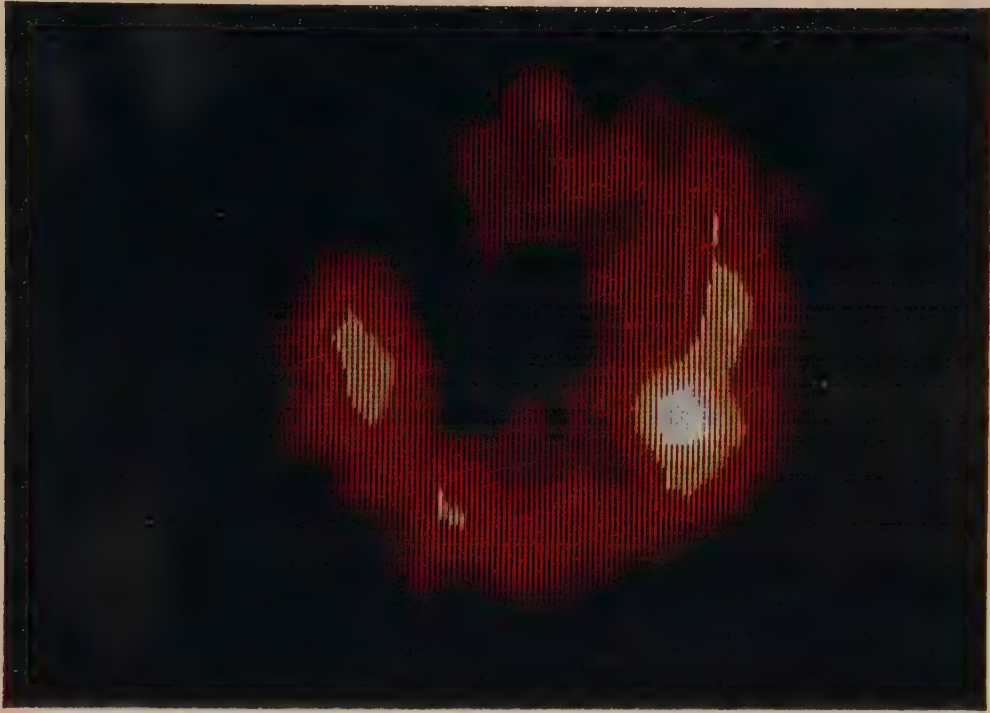


Abb. 40: Myokard-Szintigramm eines Patienten mit latenter kongestiver Kardiomyopathie in LAO 45° -Projektion. Aufnahme erfolgte nach einer Belastung von 75 Watt.

Wie Abb. 40 zeigt, ist auch bei Patienten mit latenter Kardiomyopathie ein nicht homogenes Verteilungsmuster der markierten Heptadecansäure im Myokard zu beobachten.

In Tab. 9 sind die bei den 13 Patienten mit schwerer kongestiver Kardiomyopathie ermittelten Eliminationszeiten ersichtlich. Zusätzlich zu den Eliminationszeiten ist die Aktivitätsakkumulation in den entsprechenden Arealen qualitativ beurteilt. 11 der 13 Patienten hatten verlängerte Eliminationszeiten für das Gesamtmyokard. Regional wurden Veränderungen zwischen 15,1 und 116,2 Minuten gemessen. Signifikante Veränderungen der Eliminationszeiten wurden innerhalb des Versorgungsbereichs einer

Koronararterie bestimmt. Wie ersichtlich, besteht keine Korrelation zwischen der regionalen Fettsäureaufnahme und den gemessenen Eliminationszeiten. So wurden in Bereichen mit verminderter Fettsäureaufnahme sowohl verkürzte, normale als auch verlängerte Eliminationszeiten beobachtet.

**Myocardiale Eliminationshalbwertszeiten [min]
für ^{123}IHA in Pat. mit beginnender Cardiomyopathie
(CCM)**

	Gesamt-herz t _{1/2}	Septum t _{1/2} Akk.	Inferior t _{1/2} Akk.	Postero-lateral t _{1/2} Akk.
Pat. T.H.	35,0	a 38,4 – b 24,5 –	26,6 +	a 28,3 ++ b 27,8 ++
	T.P.	27,0	a 14,0 ++ b 16,0 +	27,0 ++ a 30,0 + b 24,9 ++
	K.G.	19,0	a 17,0 + b 16,5 +	16,4 ++ a 21,6 ++ b 18,4 ++
	R.A.	41,5	a 40,9 – b 31,9 –	33,7 ++ a 43,4 + b 23,5 ++
	H.H.	39,5	a 42,2 + b 26,9 ++	27,9 + a 45,1 + b 33,6 ++
	D.R.	80,7	a 53,0 + b 73,9 –	39,0 ++ a 343 – b 276 –
	D.H.	30,3	a 28,7 + b 26,6 ++	32,1 + a 31,2 + b 35,6 ++

++ = Akk. normal, + = Akk. vermindert, – = Akk. schlecht
a = basaler Teil, b = distaler Teil

Tabelle 10

Die Ergebnisse der Patienten mit latenter Kardiomyopathie sind in Tab. 10 zusammengefaßt. Wiederum war auch bei dieser Gruppe das Akkumulationsmuster der Fettsäuren im Myokard heterogen, und es war keine Korrelation zwischen diesem Akkumulationsmuster und den Eliminationszeiten erkennbar. Allerdings scheint bei einem Teil dieser Patienten das Ausmaß der Eliminationszeitverlängerung weniger ausgeprägt zu sein als bei den Patienten mit einer schweren Form der CCM.

Trotz verbesserter Untersuchungsverfahren in den letzten Jahren wird die Diagnose "congestive Kardiomyopathie" letztlich per Ausschlußverfahren gestellt (145-153). Die mit invasiven Verfahren gemessenen Veränderungen wie zum Beispiel ein vermindertes Schlagvolumen, eine verminderte Ejektionsfraktion, erhöhte rechts- und linksventrikuläre Volumina, ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck und ein erhöhter Pulmonalarteriendruck, vor allem unter Belastung, sind nicht allein typisch für eine kongestive Kardiomyopathie (150,151). Ebenfalls sind die bioptischen Befunde wie zelluläre Nekrose, Hypertrophie der Muskelzellen, interstitielle Fibrose, zu- und abnehmende Anzahl an Mitochondrien und interstitiellen Zellen, Schwellung der Mitochondrien und Vergrößerung der Zellkerne nicht zu unterscheiden von solchen Befunden, wie sie bei Patienten mit kardialer Erkrankung anderer Genese gefunden wurden (154-158). Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten belegen, daß bei diesen Patienten Veränderungen im Fettsäurestoffwechsel des Myokards zu beobachten sind. Anders als bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung kann die Ursache dieser Störung nicht auf einem verminderten Angebot an das Myokard be-

ruhen, da es sich ausschließlich um Patienten mit intakten Koronararterien handelte. Die Ursachen dieses pathologischen Fettsäurestoffwechsels im Myokard können vielfältiger Natur sein. So werden ursächlich für einen gestörten Fettsäuremetabolismus eine veränderte extra- oder intrazelluläre Bindung der Fettsäuren an Albumin oder andere subzelluläre Strukturen diskutiert (19,159,160). Da wir jedoch bei der kongestiven Kardiomyopathie ein heterogenes Akkumulationsmuster für $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Myokard beobachten, müßten derartige Störungen regional unterschiedlich sein.

Andererseits wird der Transport der Fettsäuren durch die Zelle beeinflußt durch die β -Oxidationsrate sowie die Veresterung der Fettsäuren (159-161). Diese werden, wie oben erwähnt, global mit der Bestimmung der Eliminationszeiten erfaßt. Ob dabei dem "Carnitin-Shuttle", wie in einzelnen Fällen von Formen der Kardiomyopathie beschrieben (162-165), eine besondere Bedeutung in der kongestiven Kardiomyopathie zukommt, müßten diesbezüglich systematische Untersuchungen belegen. Daß die Applikation von L.Carnitin den Fettsäuremetabolismus verbessern kann, wurde inzwischen belegt (163,164,1965-176).

Im Vergleich zu Thallium-201, das bei der CCM normal (177,178), vermindert (178,179) und in keiner Weise unterschiedlich zur Extraktion bei einer KHK (179), oder gar in erhöhter Konzentration im Myokard gemessen wurde (180), ist den vorliegenden Daten zufolge die Myokardszintigraphie mit $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure ein sensitiver Parameter in der Diagnostik der CCM. So hatte auch in dieser Studie Patient E.G. (Tab. 9) ein normales Thallium-, jedoch ein pathologisches Fettsäureszintigramm. Der-

zeit kann wohl generell davon ausgegangen werden, daß die Thalliumszintigraphie wenig zur Diagnostik der CCM beiträgt (181-186).

Darüber hinaus ergab sich aus diesen Daten, daß die zelluläre Aufnahme eines Stoffwechselsubstrates nicht a priori den Metabolismus dieser Substanz widerspiegelt (27).

ZUSAMMENFASSUNG

Freie Fettsäuren sind als Hauptenergielieferant für die myokardiale Energieproduktion bekannt. Um die Veränderungen des Myokardstoffwechsels der freien Fettsäuren zu erfassen, wurde die Heptadecansäure endständig mit ^{123}J markiert und als Indikator eingesetzt. Diesem Vorgehen lag die Überlegung zu Grunde, daß durch die nahezu identische Größe der Methylgruppe und des Jodatoms bei einer derartigen Markierung die biochemischen Eigenschaften des Fettsäuremoleküls nicht oder nur wenig verändert werden. Damit kann die $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure als ein Stearinsäureanalog betrachtet werden. Zudem ist ^{123}J ein nahezu ideales Nuklid, da dessen physikalische Eigenschaften besonders geeignet sind für eine externe Registrierung mit der ubiquitär verfügbaren Gamma-Kamera.

$17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure wurde zunächst NMRI-Mäusen injiziert und Aufnahme und Umsatz im Myokard bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit denen von $1\text{-}^{11}\text{C}$ -Palmitinsäure verglichen. Dabei ergab sich, daß die Aufnahme und Kinetik der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Myokard weitgehend der markierten Palmitinsäure entspricht.

Externe Ganzkörpermessungen im Kaninchen zeigten, daß $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure vorwiegend im Myokard und in der Leber akkumuliert wird. Die Eliminationszeit aus dem Myokard betrug für Kaninchen zwischen 4 und 5 Minuten.

Bei herzgesunden Probanden fand sich wie bei der Thallium-Szintigraphie eine homogene Verteilung des Indikators im linksventrikulären Myokard. Der Anreicherungsgrad im Myokard betrug gegenüber dem umgebenden Lungengewebe 2,0:1 und mehr.

Blutanalysen an Normalpersonen ergaben, daß 20 Minuten nach Indikatorapplikation der größte Teil der im Blut befindlichen Aktivität dem freien Jodid zuzuordnen ist (59-75%).

Durch ein neuartiges Korrekturverfahren gelang es, das bei einer externen Registrierung der Daten miterfaßte katabole ^{123}J rechnerisch zu eliminieren. Die so korrigierten Zeitaktivitäts-Kurven geben den Umsatz des im Myokard organisch gebundenen Jods wieder. Die Analyse dieser Kurven ergab, daß 17- ^{123}J -Heptadecansäure aus dem Myokard mit einer Halbwertszeit von im Mittel 25 Minuten eliminiert wird. Zwischen einzelnen Myokard-Regionen wurden bei Normalpersonen geringe, jedoch nicht signifikante Unterschiede der Eliminationszeiten beobachtet.

Eine Belastungsuntersuchung führte im Normalfall weder im Myokard-Szintigramm noch in den Eliminationszeiten zu signifikanten Veränderungen.

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ($n = 42$) wurden im Myokard-Szintigramm eindeutige Akkumulationsdefekte im Versorgungsbereich stenosierter Koronararterien (mit einer Sensitivität $>90\%$) beobachtet. Die Eliminationszeiten im Bereich der Akkumulationsstörung waren unter Belastung gegenüber der Norm meistens verlängert, es wurden jedoch auch normale Eliminationszeiten registriert. Es bestand eine hochsignifikante Korrelation zwischen verlängerten Eliminationszeiten und einer linksventrikulären Funktionsstörung.

Bei Untersuchungen unter Ruhebedingungen zeigte sich, daß auch bei Patienten mit hämodynamisch nicht wirksamer Stenose die Fettsäureaufnahme und Verwertung verändert sein kann, so daß in diesem Falle eine Störung der Fettsäureutilisation auf zellulärer Ebene diskutiert werden muß.

Untersuchungen an 8 Patienten, die vor und nach Bypass-Operation durchgeführt wurden, belegten, daß eine derartige Operation nicht in jedem Falle eine Verbesserung von Fettsäureaufnahme und Umsatz im Myokard nach sich zieht. Es wurden Fälle beobachtet, bei denen eine Bypass-Operation zu keiner Veränderung des Verhaltensmusters der $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure im Myokard führte.

Ähnliche Resultate fanden sich auch bei Infarktpatienten, die vor und nach einjährigem Rehabilitationstraining untersucht wurden. In dieser Gruppe wurde bei 63 % der Patienten eine eindeutige Verbesserung, bei 25 % keine und bei 12 % eine Verschlechterung der Fettsäureaufnahme und der Fettsäureverwertung festgestellt.

Im Gegensatz zu Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurden bei Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie ausgeprägte inhomogene Aktivitätsverteilungsmuster beobachtet. Es sei betont, daß derartige Inhomogenitäten im Versorgungsbereich einer Koronararterie festgestellt werden konnten. Die Veränderungen der Eliminationszeiten waren bei dieser Patientengruppe ebenfalls nicht einheitlich. Dabei korrelierten Bereiche veränderter Eliminationszeiten nicht mit Arealen der gestörten Fettsäureakkumulation, so daß angenommen werden muß, daß bei der kongestiven Kardiomyopathie zumindest zwei unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen ohne räumliche Kongruenz erwartet werden müssen.

Faßt man die vorgelegten Daten zusammen, so kann festgestellt werden, daß externe Messungen mit $17\text{-}^{123}\text{J}$ -Heptadecansäure nicht nur das Verständnis über pathophysiologische Prozesse bei ver-

schiedenen Herzerkrankungen erweitern können, sondern darüber hinaus eine wertvolle Erweiterung der kardiologischen Diagnostik darstellen können.

1. Chauveau, M.A.: Experiences pour la determination du coefficient de l'activite nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. C R Acad Sci. 104: 1126 (1887)
2. Chauveau, M.A.: Consequences physiologiques de la determination de l'activite specifique des echanges ou du coefficient de l'activite nutritive et respiratoire dans les muscles en repos et en travail. C R Acad Sci 104: 1352 (1887)
3. Chauveau, M.A.: Methode pour la determination de l'activite specifique des echanges intramusculaires ou du coefficient de l'activite nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. C R Acad Sci 104: 1409 (1887)
4. Chauveau, M.A.: Nouveau documents sur les relations qui existent entre de travail chimique et le travail mecanique du tissu musculaire. C R Acad Sci 104: 1763 (1887)
5. Lafon, G.: Sur la consommation des graisses dans l'organisme animal. C R Acad Sci 156: 1248 (1913)
6. Bayliss, L.E., Müller, E.A., Starling, E.H.: The action of insulin and sugar on the respiratory quotient and metabolism of the heart-lung preparation. J. Physiol. (Lond) 65: 33 (1928)
7. Visscher, M.B., Mulder, A.G.: The carbohydrate metabolism of the heart. Am. J. Physiol. 94: 630 (1930)
8. Bing, R.J., Hammond, M.M., Handelsmann, J.C. et al.: Measurement of coronary blood flow, oxygen consumption, and efficiency of left ventricle in man. Am. Heart J. 38: 1 (1949)
9. Bing, R.J., Siegel, A., Vitale, A. et al.: Metabolic studies on the human heart in vitro. I. Studies on carbohydrate metabolism of the human heart. Am. J. Med. 15: 284 (1953)
10. Bing, R.J., Siegel, A., Ungar, I. et al.: Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. Am. J. Med. 16: 504 (1954)
11. Dole, V.P.: A relationship between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. Clin. Invest. 35: 150 (1956)
12. Gordon, R.S., Jr.: Unesterified fatty acid in human blood plasma. II. The transport function of unesterified fatty acid. J. Clin. Invest. 36: 810 (1957)
13. Olson, R.E., Hoeschen, R.J.: Utilization of endogenous lipids by the isolated perfused rat heart. Biochem. J. 103: 796 (1967)
14. Opie, L.H.: Metabolism of the heart in health and disease. Part I. Am. Heart J. 76: 685 (1968)

15. Abel, F.L., Mc Cutcheon, E.P.: In: Cardiovascular Function. Little, Brown Bosten (1979)
16. Brachfeld, N.: Maintenance of cell viability. Circulation Suppl. IV, 39 u 40: 202 (1969)
17. Zierler, K.L.: Fatty acids as substrates for heart and skeletal muscle. Circ. Res. 38: 459 (1976)
18. Kong, Y., Friedberg, S.J.: Rapid intracoronary radiopalmitate injection and myocardial fatty acid oxidation. Metabolism 20: 681 (1971)
19. Evans, J.R.: Importance of fatty acid in myocardial metabolism. Circ. Res., Suppl. II, 14 u 15: 96 (1964)
20. Evans, J.R.: Cellular transport of long chain fatty acids. Canad. J. Biochem. 42: 955 (1964)
21. Evans, J.R., Opie, L.H., Shipp, J.C.: Metabolism of palmitic acid in perfused rat heart. Am. J. Physiol. 205: 766 (1963)
22. Gousios, A., Felts, J.M., Havel, R.J.: The metabolism of serum triglycerides and free fatty acids by the myocardium. Metabolism 12: 75 (1963)
23. Katz, A.M.: Physiology of the heart. Raven Press New York (1977)
24. Bôurassa, U.G., Campeau, L., Bois, M.A. et al.: Myocardial lactate metabolism at rest and during exercise in ischemic heart disease. Am. J. Cardiol. 23: 771 (1969)
25. Helfant, H., Forrester, J.S., Hampton, J.R.: Coronary heart disease. Differential hemodynamic, metabolic, and electrocardiographic effects in subjects with and without angina pectoris during atrial pacing. Circulation 42: 601 (1970)
26. Sharma, G.P., Das, P.K., Singai, P.K. et al.: Arterio-venous difference in lactate levels in myocardial ischemia and reperfusion. Can. J. Physiol. Pharmacol. 56: 1059 (1978)
27. Feinendegen, L.E., Vyska, K., Freundlieb, Chr. et al.: Non-invasive analysis of metabolic reactions in body tissues, the case of myocardial fatty acids. Eur. J. Nucl. Med. 6: 191 (1981)
28. Laurell, S.: Turnover rate of unesterified fatty acids in human plasma. Acta Physiol. Scand. 41: 158 (1957)
29. Bierman, E.L., Schwartz, I.L., Dole, V.P.: Action of insulin on release of fatty acids from tissue stores. Am. J. Physiol. 191(2): 359 (1957)
30. Fredrickson, D.S., Gordon, R.S., Jr.: The metabolism of albumin-bound C¹⁴-labeled unesterified fatty acids in normal human subjects. J. Clin. Invest. 37: 1504 (1958)

31. Shipp, J.C., Opie, L.H., Challoner, D.: Fatty acid and glucose metabolism in the perfused heart. *Nature* 189: 1018 (1961)
32. Havel, R.J., Naimark, A., Borchgrevink, C.F.: Turnover rate and oxidation of free fatty acids of blood plasma in man during exercise: Studies during continuous infusion of palmitate-I-¹⁴C. *J. clin. Invest.* 42: 1054 (1963)
33. Scheuer, J., Brachfeld, N.: Myocardial uptake and fractional distribution of palmitate-I-¹⁴C by the ischemic dog heart. *Metabolism* 15: 945 (1966)
34. Most, A.S., Brachfeld, N., Gorlin, R. et al.: Free fatty acid metabolism of the human heart at rest. *J. Clin. Invest.* 48: 1177 (1969)
35. Harris, P., Gloster, J.: The effects of acute hypoxia on lipid synthesis in the rat heart. *Cardiology* 56: 43 (1971/72)
36. Oram, J.F., Bennetch, S.L., Neely, J.R.: Regulation of fatty acid utilization in isolated perfused rat hearts. *J. Biol. Chem.* 248: 5299 (1973)
37. Beierwaltes, W.H., Ice, R.D., Shaw, M.J. et al.: Myocardial uptake of labeled oleic and linoleic acids. *J. Nucl. Med.* 16: 842 (1975)
38. Shaw, W.A.S., Issekutz, T.S., Issekutz, B., Jr.: Inter-relationship of FFA and glycerol turnovers in resting and exercising dogs. *J. Appl. Physiol.* 39: 30 (1975)
39. Gloster, J., Harris, P.: Fatty acid binding to cytoplasmic proteins of myocardium and red and white skeletal muscle in the rat, a possible new role for myoglobin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 74: 506 (1977)
40. Björkhem, I.: On the quantitative importance of ω -oxidation of fatty acids. *J. Lipid Res.* 19: 585 (1978)
41. Fields, M., Gloster, J., Harris, P.: Transfer of (I-¹⁴C) palmitate between myocardial cell fractions. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2: 907 (1975)
42. Eakins, M.N.: Some investigations using ¹⁴C-labelled compounds into the design of radiopharmaceuticals suitable for the evaluation of myocardial metabolism. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 30: 459 (1979)
43. Ballard, F.B., Danforth, W.H., Naegle, S. et al.: Myocardial metabolism of fatty acids. *J. Clin. Invest.* 39: 717 (1960)
44. Karlson, P.: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1974)
45. Evans, J.R., Gunten, R.W., Baker, R.G. et al.: Use of radioiodinated fatty acid for photoscans of the heart. *Circ. Res.* 16(1): 1 (1965)

46. Welsh, M.J.: The role of the chemist in nuclear medicine. In: Yearbook of Nuclear Medicine, Vol. 4, Year Book Medical Publishers: 6 (1969)
47. Weiss, E.S., Hoffman, E.J., Phelps, M.E. et al.: External detection of altered metabolism of ^{11}C -labeled substrate in ischemic myocardium. Clin. Res. 23: 383 A (1975)
48. Sobel, B.E., Weiss, E.S., Welch, M.J. et al.: Detection of remote myocardial infarction in patients with positron emission transaxial tomography and intravenous ^{11}C palmitate. Circulation 55: 853 (1977)
49. Stöcklin, G.: Bromine-77 and iodine-123 radiopharmaceuticals. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28: 131 (1976)
50. Palmer, A.J., Clark, J.C., Goulding, R.W.: The preparation of fluorine-18 labelled radiopharmaceuticals. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28: 53 (1977)
51. Knust, E.J., Kupfernagel, Ch., Stöcklin, G.: F-18 fatty acids for the study of regional metabolism in heart and liver. J. Nucl. Med. 20: 1170 (1979)
52. Myers, W.G., Anger, H.O.: Radioiodine-123. J. Nucl. Med. 3: 183 (1962)
53. Poe, N.D., Robinson, G.D., Jr., Zielinski, F.W.: Quantitative myocardial imaging with I-123 hexadecenoic acid. J. Nucl. Med. 17(6): 535 (1976) (abst.)
54. Poe, N.D., Robinson, G.D., Jr., Graham, L. St., et al.: Experimental basis for myocardial imaging with ^{123}I -labeled hexadecenoic acid. J. Nucl. Med. 17: 1077 (1976)
55. Machulla, H.J., Stöcklin, G., Kupfernagel, Ch. et al.: Comparative evaluation of fatty acids labeled with C-11, Cl-34m, Br-77, and I-123 for metabolic studies of the myocardium: Concise communication. J. Nucl. Med. 19(3): 298 (1978)
56. Weinreich, R., Schult, O., Stöcklin, G.: Production of ^{123}I via the $^{127}\text{I}(\text{d},\text{Gn})^{123}\text{Xe}(\beta^+, \text{EC})^{123}\text{I}$ process. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 25: 535 (1974)
57. Weinreich, R., Quaim, S.M., Michael, H. et al.: Production of ^{123}I and ^{28}Mg by high-energy nuclear reactions for application in life sciences. J. Radioanalyt. Chem. 30: 53 (1976)
58. Weinreich, R., Quaim, S.M., Stöcklin, G.: Cyclotron production of medically useful halogen radioisotopes. Proc. 15th Internat. Annual Meeting, 1977, Groningen
59. Robinson, G.D.: Synthesis of ^{123}I -16-iodo-9-hexadecenoic acid and derivatives for use as myocardial perfusion imaging agents. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28: 149 (1977)

60. Robinson, G.D., Jr., Lee, A.W.: Radioiodinated fatty acids for heart imaging: Iodine monochloride addition compared with iodide replacement labeling. *J. Nucl. Med.* 16: 17 (1975)
61. Machulla, H.J., Dutschka, K., Astfalk, C.: Improved synthesis of 17-¹²³I-heptadecanoic acid for routine preparation. *Radiochem. Radioanal. Letters* 47(3): 189 (1981)
62. Hügli, H.: Persönliche Mitteilung.
63. Vyska, K., Höck, A., Freundlieb, C. et al.: Stoffwechseluntersuchung am Herzen mit 123-J-Fettsäuren und 11-C-Methylglukose. *Nuklearmedizin* 20: 148 (1981)
64. Freundlieb, Chr., Höck, A., Vyska, K. et al.: Der Einfluß haemodynamisch wirksamer Pharmaca auf die zentralen Volumenrelationen. In: *Nuklearmedizin*, Band I, S. 476.
Eds.: K. Oeff, H.A.E. Schmidt. Medico-Informationsdienste Berlin 1978
65. Freundlieb, Chr., Höck, A., Vyska, K. et al.: Anwendung von J-123-markierten langkettigen Fettsäuren zum Studium des Herzmuskelstoffwechsels. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*. Band 13, 1. Teil, S. 265. Eds.: R. Höfer, H. Bergmann. H. Egermann 1978
66. Freundlieb, Chr., Höck, A., Vyska, K. et al.: Myocardial imaging and metabolic studies with 17-¹²³I-iodoheptadecanoic acid. *J. Nucl. Med.* 21: 1043 (1980)
67. Höck, A., Freundlieb, Chr., Vyska, K. et al.: Myocardial imaging and metabolic studies with (17-¹²³I) Iodoheptadecanoic acid in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J. Nucl. Med.* Im Druck 1982
68. Miller, H.I., Gold, M., Spitzer, J.J.: Removal and mobilization of individual free fatty acids in dogs. *Am. J. Physiol.* 202: 370 (1962)
69. Winkler, B.: Persönliche Mitteilung.
70. Stein, O., Stein, Y.: Metabolism of fatty acids in the isolated perfused rat heart. *Biochim. Biophys. Acta* 70: 517 (1963)
71. Stein, O., Stein, Y.: Lipid synthesis, intracellular transport and storage. III. electronmicroscopic autoradiographic study of the heart perfused with triated oleic acid. *J. Cell. Biol.* 36: 63 (1968)
72. Hamilton, G.W., Ritchie, J.L.: Abnormal myocardial image in coronary artery disease. In: *Thallium-201 Myocardial Imaging*. S. 55. Eds.: J.L. Ritchie, G.W. Hamilton, J.Th. Wackers. New York Raven Press 1978
73. van der Wall, E.E., den Hollander, W., Heidendal, G.A.K. et al.: Dynamic myocardial scintigraphy with ¹²³I-labeled free fatty acids in patients with myocardial infarction. *Eur. J. Nucl. Med.* 6: 383 (1981)

74. van der Wall, E.E., Heidendal, G.A.K., den Hollander, W. et al.: Metabolic myocardial imaging with ^{123}I -labeled heptadecanoic acid in patients with angina pectoris. Eur. J. Nucl. Med. 6: 391 (1981)
75. Abdullah, A.Z., Hawkins, L.A., Britton, K.E. et al.: I-123-labelled heptadecanoic acid as myocardial imaging agent: Comparison with thallium-201 and first-pass nuclear ventriculography. Nucl. Med. Commun. 2: 268 (1981)
76. Dudczak, R., Schloliner, R., Losert, U., Derfler, D.K. et al.: Myocardial turnover rates of I-123 heptadecanoic acid and I-123 p-Phenylpentadecanoic acid. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Band 15. Im Druck 1982
77. Carlsten, A., Hallgren, B., Jagenburg, R. et al.: Myocardial metabolism of glucose, lactic acid, amino acids and fatty acids in healthy human individuals at rest and at different work loads. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 13: 418 (1961)
78. Rothlin, M.E., Bing, R.J.: Extraction and release of individual free fatty acids by the heart and fat depots. J. Clin. Invest. 40: 1380 (1961)
79. Poe, N.D., Robinson, G.D., Mac Donald, N.S.: Myocardial extraction of labeled long-chain fatty acid analogs (38509). Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 148: 215 (1975)
80. Poe, N.D., Robinson, G.D., Mac Donald, N.S.: Myocardial extraction of variously labeled fatty acids and carboxylates. J. Nucl. Med. 14: 440 (1973) (abst.)
81. Bing, R.J.: Cardiac metabolism. Physiol. Rev. 46(2): 171 (1965)
82. Willebrands, A.F.: Myocardial extraction of individual non-esterified fatty acids, esterified fatty acids and acetoacetate in the fasting human. Clin. Chim. Acta 10: 435 (1964)
83. Maragoudakis, M.E., Kalinsky, H.J., Lennane, J.: Metabolism of octanoate and its effect on glucose and palmitate utilization by isolated fat cells. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148: 606 (1975)
84. Knapp, F.F., Jr.: 16 - Selenium and tellurium as carbon substitutes. In: Radiopharmaceuticals: Structure Activity Relationships. S. 345. Ed.: R.P. Spencer. Grune & Stratton, New York 1981
85. Livni, E., Elmaleh, D.R., Levy, S. et al.: Beta-Methyl [$1-^{11}\text{C}$] Heptadecanoic acid: A new myocardial metabolic tracer for positron emission tomography. J. Nucl. Med. 23: 169 (1982)
86. Harris, P., Gloster, J.A., Ward, B.J.: Transport of fatty acids in the heart. Arch. Mal. Coeur 73: 596 (1980)

87. Lösse, B., Freundlieb, Chr., Rafflenbeul, D. et al.: Comparative myocardial scintigraphy with ^{123}I -heptadecanoic acid and ^{201}Tl . In: Nuklearmedizin: Die klinische Relevanz der Nuklearmedizin. S. 229. Eds.: G. Riccabona, H.A.E. Schmidt. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1980
88. Rovetto, M.J., Whitmer, J.T., Neely, J.R.: Comparison of the effects of anoxia and whole heart ischemia on carbohydrate utilization in isolated working rat hearts. *Circ. Res.* 32: 699 (1973)
89. Sobel, B.E.: Salient biochemical features in ischemic myocardium. *Circ. Res. Suppl.* III 34 u 35: 173 (1974)
90. Kübler, W., Spieckermann, P.G.: Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1: 351 (1970)
91. Tennant, R., Grayzel, D.M., Sutherland, F.H. et al.: Studies on experimental coronary occlusion: Chemical and anatomical changes in the myocardium after coronary ligation. *Am. Heart J.* 12: 168 (1936)
92. De Haan, R.L., Field, J.: Mechanism of cardiac damage in anoxia. *Am. J. Physiol.* 197: 449 (1959)
93. Jennings, R.B., Ganote, Ch.E.: Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ. Res. Suppl.* III 34 u 35: 156 (1974)
94. Idell-Wenger, J.A., Geotzyham, W., Neely, J.R.: Coenzyme A and carnitine distribution in normal and ischemic hearts. *J. Biol. Chem.* 25: 4310 (1978)
95. Höck, A., Freundlieb, Chr., Vyska, K. et al.: The metabolism of ω -I-123-heptadecanoic acid in patients with heart disease. *J. Nucl. Med.* 21: 90 (1980) (abstr.)
96. Opie, L.H.: II. Metabolic regulation in ischemia and hypoxia. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circ. Res.* 38: 152 (1976)
97. Opie, L.H.: Substrate utilization and glycolysis in the heart. *Cardiology* 56: 2 (1971/72)
98. Treumann, F., Schröder, W.: Der Trainingseinfluß auf Muskeldurchblutung und Herzfrequenz. *Z. Kreislaufforsch.* 57: 1024 (1968)
99. Petrén, T., Sjöstrand, T., Sylvén, P.: Der Einfluß des Trainings auf die Häufigkeit der Kapillaren in Herz- und Skelettmuskulatur. *Arbeitsphysiol.* 9: 376 (1937)
100. Tittel, K., Knacke, W., Brauer, B. et al.: Der Einfluß körperlicher Belastungen unterschiedlicher Dauer und Intensität auf die Kapillarisation der Herz- und Skelettmuskulatur bei Albinoratten. XVI. Weltkongreß für Sportmedizin, Köln-Berlin, Deutscher Ärzteverlag, (1966)

101. Shindo, M., Tanaka, H., Ohara, S. et al.: Training effects of 50% VO_2 max, 60 mm on healthy middle aged men by bicycle ergometer. *Resp. Res. Cent. Phys. Ed2*: 139 (1974)
102. Hoppeler, H., Luthi, P., Claassen, H. et al.: The ultra-structure of the normal human skeletal muscle. A morphometric analyses on untrained men, women and well-trained orienteers. *Pflügers Arch.* 344: 217 (1973)
103. Howald, H.: Strukturelle Veränderungen im trainiertem menschlichen Skelettmuskel als Ausdruck eines erhöhten Dauerleistungsvermögens. *Leistungssport* 3: 197 (1973)
104. Schön, F.A.: Licht- und elektronenmikroskopische Befunde am M.vastus lateralis und ihr Bezug zu physiologischen Meßgrößen bei Normalpersonen, Sportstudenten und Ausdauertrainierten. Dissertation, Köln, Deutsche Sporthochschule, 1978
105. Liesen, H.: Metabolische Adaptationen an akute und chronische Ausdauerbeanspruchungen (insbesondere beim älteren Menschen). Habilitationsschrift, Deutsche Sporthochschule Köln, 1977
106. Holloszy, J.O.: Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 242: 2278 (1967)
107. Holloszy, J.O., Booth, F.W.: Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 38: 273 (1976)
108. Pattengale, P., Holloszy, J.: Augmentation of skeletal muscle myoglobin by a program of treadmill running. *Am. J. Physiol.* 213: 783 (1967)
109. Henriksson, J., Reitman, J.S.: Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol. Scand.* 99: 91 (1977)
110. Gollnick, P.D., Armstrong, R.B., Saltin, B. et al.: Effects of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 1 (34): 107 (1973)
111. Weicker, H.: Zur Fett-Utilisation bei körperlicher Belastung. Symposium "Ernährung und körperliche Leistungsfähigkeit", Freiburg, 1979
112. Christensen, E.H.: Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit. *Arbeitsphysiol.* 4: 1 (1931)
113. Donald, K.W.: Exercise and heart disease. *Br. Med. J.* 1: 985 (1959)
114. Hollmann, W.: Höchst- und Dauerleistungsfähigkeit des Sportlers. Barth. München 1963

115. Fox, S.N., Haskell, W.L.: Physical activity and the prevention of coronary heart disease. Bull. N. Y. Acad. Med. 44: 950 (1968)
116. Shephard, R.I.: Intensity, duration, and frequency of exercise as determinance of the response to a training regime. Int. Z. Angew. Physiol. 26: 272 (1968)
117. Clausen, J.P., Trap-Jensen, J., Lassen, N.A.: The effects of training on the heart rate during arm and leg exercise. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26: 295 (1970)
118. Davies, C.T.M., Knibbs, A.V.: The training stimulus. The effects of intensity, duration and frequency of effort on maximum aerobic power output. Int. Z. Angew. Physiol. 29: 299 (1971)
119. Keul, J., Doll, E., Keppler, D.: Energy metabolism of human muscle. Karger. Basel 1972
120. Clausen, J.P., Klausen, L.P., Rasmussen, B. et al.: Central and peripheral circulatory changes after training of the arms or legs. Am. J. Physiol. 225(3): 675 (1973)
121. Saltin, B., Nazar, L., Costill, D.L. et al.: The nature of the training response; peripheral and central adaptations to one-legged exercise. Acta Physiol. Scand. 96: 289 (1976)
122. Keul, J., Haralambie, G.: Energiestoffwechsel und körperliche Leistung. In: Zentrale Themen der Sportmedizin. Ed.: W. Hollmann. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1977
123. Israel, S.: Körperliche Leistungsfähigkeit und Gesundheit. Med. u. Sport 19: 267 (1979)
124. Hollmann, W., Hettinger, Th.: Sportmedizin - Arbeits- und Trainingsgrundlagen. Schattauer, Stuttgart-New York 1976
125. Mellerowicz, H.: Vergleichende Untersuchungen über das Ökonomieprinzip in Arbeit und Leistung des trainierten Kreislaufs und seine Bedeutung für die präventive und rehabilitative Medizin. Arch. Kreislaufforsch. 24: 70 (1956)
126. Hollmann, W.: Körperliches Training als Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1965
127. Bouchard, C., Hollmann, W., Venrath, H. et al.: Minimal amount of physical training for the prevention of cardio-vascular diseases. XVI. Weltkongreß für Sportmedizin. Deutscher Ärzteverlag, Köln 1966
128. Reindell, H., König, K., Roskamm, H.: Funktionsdiagnostik des gesunden und kranken Herzens. Thieme-Verlag, Stuttgart 1967

129. Schwalb, H.: Die Bedeutung der körperlichen Aktivität für die Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit. Med. Klin. 63: 81 (1968)
130. Astrand, P.O., Rodahl, K.: Textbook of Work Physiology. New York, McGraw-Hill, 1970
131. Mellerowicz, H., Meller, W.: Training. Springer. Berlin-Heidelberg-New York 1978
132. Bringmann, W.: Zu einigen Aspekten der regelmäßigen sportlichen Tätigkeit im mittleren Lebensalter im Zusammenhang mit Gesundheit und Leistungsfähigkeit. Medizin u. Sport 20: 134 (1980)
133. Sarnoff, S.J., Braunwald, E., Welch, G.H., Jr. et al.: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. Am. J. Physiol. 192: 148 (1958)
134. Roskamm, H., Reindell, H., König, K.: Körperliche Aktivität und Herz- und Kreislauferkrankungen. Barth. München 1966
135. Reindell, H., Roskamm, H.: Herzkrankheiten. Springer. Berlin-Heidelberg-New York 1977
136. Wezler, K.: Der diastolische Herztonus. Z. Kreislaufforsch. 1: 907 (1962)
137. Sonnenblick, E.H., Ross, I., Braunwald, E.: Oxygen consumption of heart. Am. J. Cardiol. 22: 328 (1968)
138. Wilmore, J., Royce, J., Girandola, R. et al.: Physiological alterations resulting from a 10-week program of jogging. Med. Sci. Sports 2: 7 (1970)
139. Roskamm, H.: Häodynamik und Kontraktilität des gesunden und kranken Herzens bei körperlicher Belastung. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 37: 42 (1971)
140. Heiss, H.W., Barmeyer, J., Wink, K. et al.: Trainingseinflüsse auf Durchblutung und Energieversorgung des Herzens. Sportarzt u. Sportmed. 1: 1 (1977)
141. Reindell, H., Klepzig, H., Stein, H. et al.: Herz, Kreislaufkrankheiten und Sport. Barth. München 1960
142. Rost, R., Dreisbach, W.: Zur wissenschaftlichen Begründung körperlichen Trainings als Mittel der Prävention. II. Veränderungen im Bereiche der zentralen Häodynamik durch körperliches Training. Sportarzt u. Sportmed. 2: 32 (1975)
143. Hollmann, W., Liesen, H., Rost, R. et al.: Prevention of the clinical symptoms of atherosclerosis by sport. In: State of Prevention and Therapy in Human Arteriosclerosis and in Animal Models. Eds.: W.H. Hauss, R. Wissler, R. Lehmann. Westdeutscher Verlag Opladen 1978

144. Kuhn, A., Breithardt, G., Knieriem, H.J. et al.: Prognosis and possible resymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy. *J. Postgrad. Med.* 54: 451 (1978)
145. Goodwin, J.F.: Primary myocardial disease. Spectrum of cardiomyopathy and current classification. *Singapore Med. J.* 14: 95 (1967)
146. Burch, G.E., Giles, T.D.: Alcoholic cardiomyopathy. Concept of the disease and its treatment. *Am. J. Med.* 50: 141 (1971)
147. Gotsman, M.S., Lewis, B.S., Mitha, A.S. et al.: Left ventricular performance in congestive cardiomyopathy. In: *Cardiomyopathies*. S. 677. Eds.: E. Bajusz, G. Rona. Urban & Schwarzenberg, Munich 1973
148. Goodwin, J.F.: Prospects and predictions for the cardiomyopathies. *Circulation* 50: 210 (1974)
149. Roberts, W.C., Ferrans, V.J.: Pathological aspects of certain cardiomyopathies. *Circ. Res., Suppl. II*, 34 u. 35: 128 (1974)
150. Wigle, E.D., Adelman, A.G., Felderhof, C.H.: Medical and surgical treatment of the cardiomyopathies. *Circ. Res. Suppl. II*, 34 u. 35: 196 (1974)
151. Oakley, C.M.: Clinical recognition of the cardiomyopathies. *Circ. Res., Suppl., II* 34 u. 35: 152 (1974)
152. Oakley, C.M.: The relation between function and causation in cardiomyopathy. *J. Postgrad. Med.* 51: 271 (1975)
153. Kaltenbach, M., Loogen, T., Olsen, E.G.J.: *Cardiomyopathy and myocardial biopsy*. Springer. Berlin-Heidelberg-New York 1978
154. Olsen, E.G.J.: Pathology of primary cardiomyopathies. *J. Postgrad. Med.* 48: 732 (1972)
155. McKinney, B.: Endomyocardial fibrosis and cardiomegaly of unknown origin: A comparative histologic study. In: *Cardiomyopathie*. S. 213. Eds.: E. Bajusz, G. Rona. Urban & Schwarzenberg München 1974
156. Roberts, W.C., Ferrans, V.J.: Pathologic anatomy of the cardiomyopathies - idiopathic dilated and hypertrophic types, infiltrative types, and endomyocardial disease with and without eosinophilia. *Hum. Pathol.* 6: 287 (1975)
157. Olsen, E.G.J.: Pathologie der "primären Kardiomyopathien". *Münch. med. Wochenschr.* 118: 735 (1976)
158. Knieriem, H.J.: Electron - microscopic findings in congestive cardiomyopathy. In: *Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy*. S. 71. Eds.: M. Kaltenbach, F. Loogen, E.G.J. Olsen. Springer. Berlin-Heidelberg-New York 1978

159. Evans, J.R.: Cellular transport of long chain fatty acids. *Can. J. Biochem.* 42: 955 (1964)
160. Harris, P., Gloster, J.A., Ward, B.J.: Transport of fatty acids in the heart. *Arch. Mal. Coeur* 73: 593 (1980)
161. Shipp, J.C., Menahan, L.A., Crass III, M.F. et al.: Heart triglycerides in health and disease. In: *Myocardial Metabolism*. S. 179. Ed.: N.S. Dhalla. Urban & Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1974
162. Hart, Z.H., Chung-Ho Chang, Di Mauro, S. et al.: Muscle carnitine deficiency and fatal cardiomyopathy. *Neurology (Minneap)* 28: 147 (1978)
163. Morand, P., Despert, F., Carrier, H.N. et al.: Myopathie lipidique avec cardiomyopathie sévère par déficit généralisé en carnitine - Evolution favorable sous un traitement par chlorhydrate de carnitine. *Arch. Mal. Coeur* 72(5): 536 (1979)
164. Chapoy, P.R., Angelini, C., Brown, W.J. et al.: Systemic carnitine deficiency - A treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 303(24): 1389 (1980)
165. Tripp, M.E., Katcher, M.L., Peters, H.A. et al.: Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. *N. Engl. J. Med.* 305(7): 385 (1981)
166. Liedtke, A.J., Nellis, St.H.: Effects of carnitine in ischemic and fatty acid supplemented swine hearts. *J. Clin. Invest.* 64: 440 (1979)
167. Brooks, H., Goldberg, L., Holland, R. et al.: Carnitine-induced effects on cardiac and peripheral hemodynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 17: 561 (1977)
168. Folts, J.D., Shug, A.L., Koke, J.R. et al.: Protection of the ischemic dog myocardium with carnitine. *Am. J. Cardiol.* 41: 1209 (1978)
169. Thomson, J.H., Shug, A.L., Yap, V.U. et al.: Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am. J. Cardiol.* 43: 300 (1979)
170. Thomson, J.H., Kosolcharoen, P., Nappi, J. et al.: Improved exercise tolerance after administration of carnitine. 53rd Scientific Sessions, Nov. 17-20, 1980 Miami Beach Convention Center, Miami Beach, Florida USA
171. Suzuki, Y., Kamikawa, T., Kobayashi, A. et al.: Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. *Jpn. Cir. J.* 45: 687 (1981)

172. Suzuki, Y., Kamikawa, T., Yamazaki, N.: Effect of L-carnitine on cardiac hemodynamics. *Jpn. Heart J.* 22: 219 (1981)
173. Suzuki, Y., Kamikawa, T., Yamazaki, N.: Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acids. *Jpn. Circ. J.* 45: 552 (1981)
174. Paulson, D.J., Shug, A.L.: Tissue specific depletion of L-carnitine in rat heart and skeletal muscle by D-carnitine. *Life Sci.* 28(26): 2931 (1981)
175. Dennis, J., Shug, P., Shug, A.L.: Tissue specific depletion of L-carnitine in rat heart and skeletal muscle by D-carnitine. *Life Sci.* 28: 2931 (1981)
176. Liedtke, A.J., Nellis, St.H., Whitesell, L.F.: Effects of carnitine isomers on fatty acid metabolism in ischemic swine hearts. *Circ. Res.* 48(6): 859 (1981)
177. Bulkley, B.H., Hutchins, G.M., Bailey, I. et al.: Thallium-201 imaging and gated cardiac blood pool scans in patients with ischemic and idiopathic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 55: 753 (1977)
178. Blood, D.K., McCarthy, D.M., Sciacca, R.R. et al.: Comparison of single-dose and double-dose Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease and prior myocardial infarction. *Circulation* 58: 777 (1978)
179. Poe, N.D., Eber, L.M., Norman, A.S. et al.: Myocardial images in nonacute coronary and noncoronary heart diseases. *J. Nucl. Med.* 18: 18 (1977)
180. Frost, J.J., Links, J.M., Douglass, K.H. et al.: In vivo quantification of myocardial uptake of Tl-201 in man. *J. Nucl. Med.*: 62 (abstr.)
181. Bianco, J.A., Shafer, R.B.: Indications for Tl-201 scintigraphy revisited. Letters to the Editor. *J. Nucl. Med.* 19: 1182 (1978)
182. Bianco, J.A., Shafer, R.B.: Thallium-201: The elusive radionuclide. Letters to the Editor. *J. Nucl. Med.* 19: 1366 (1978)
183. Lösse, B., Krönert, H., Rafflenbeul, D. et al.: Empfindlichkeit und Treffsicherheit der Thallium-201-Myocardszintigraphie bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung und von Myokardschäden anderer Ursache. *Z. Kardiol.* 68: 429 (1979)
184. Lösse, B.: Kardiomyopathie, eine Indikation? Symposium "Möglichkeiten und Grenzen der Myocardszintigraphie mit Thallium-201", 22. November 1980, Bad Kreuznach.
185. Okada, R.: A morphological classification of the idiopathic cardiomyopathy and allied cardiac diseases. *Jpn. Circ. J.* 35: 755 (1971)

186. Lösse, B., Kuhn, H., Rafflenbeul, D. et al.: Thallium-201-Myokardszintigraphie bei Patienten mit normalen Koronararterien und normalem Ventrikulogramm - Vergleich mit hämodynamischen, metabolischen und morphologischen Befunden. Z. Kardiol. 69: 523 (1980)

PROGRAM E1

GRUPPIERUNG VON GETRIGGERTEN LIST-MODE-AUFNAHMEN

EINE EKG-GETRIGGERTE LISTMODE-STUDIE WIRD IN EINE
DYNAMISCHE STUDIE MIT X GRUPPEN (WAEHLBARE ZEIT-
GRUPPEN) ZU JE Y BILDERN UMGEWANDELT, DIE UNTER-
SUCHUNG DES LISTMODE-FILES ERFOLGT IN X GRUPPEN
ZU JE T SEKUNDEN. JE GRUPPE WERDEN DIE DATEN ZWISCHEN
2 TRIGGERSIGNALEN (R-ZACKEN) IN Y BILDER AUFGETEILT.
DABEI WERDEN NUR ZYKLEN BERUECKSICHTIGT, DEREN ZEITEN
INNERHALB WAEHLBARER TOLERANZEN LIEGEN, DIE NEUE STUDIE
HAT MATRIX-TYP 4 (64*64 WORTE).

AUTOREN: A. SCHMID, D. SOMMER

LOGICAL*1 PUFFL(512), ASC(4)

INTEGER*2 PNRA, LPNRA, WNRA, LWNRA, ZEIT, PUFFA(2048), PMAX
INTEGER*2 PZAHL, WORD, NAMEA, NAMEN, PULSA(50), PULSB(50)
INTEGER*2 MAXZT, MINZT, I, J, WNRPA, PNRPA, GRP, TAB(256), NBL
INTEGER*2 ANZ, PNRB, ANF, ENDE, MAT(4096), SPULS, TIC, TICMAX
INTEGER*2 MM, IDAU, CP(256), TICTAB(5000), IMAX, TICH, GATEM

REAL*4 SZEIT, T, TA(50), TE(50), BZAHL, DUR

COMMON PNRA, LPNRA, WNRA, LWNRA, ZEIT, PUFFA, WORD
1 , NAMEA, NAMEN, PULSA, PULSB, MAXZT
2 , MINZT, SZEIT, I, J, WNRPA, PNRPA, TAB
3 , ANZ, PNRB, ANF, ENDE, MAT
4 , SPULS, TIC, TICMAX, NBL, ASC, MM, IDAU, BZAHL
5 , T, TA, TE, GRP, ICH2, ICH1, NGRP, TICTAB, IMAX, PMAX, PZAHL

EQUIVALENCE (PUFFA, PUFFL), (PUFFA(513), CP)

BEI AENDERUNG DER PUFFERGROESSE PZAHL
UND DIMENSION VON PUFFA GEMAESS PMAX AENDERN

PZAHL=8

PMAX=PZAHL*256

IMAX=5000

DO 7 I=1, IMAX

TICTAB(I)=0

WRITE (5, 500)

FORMAT (' * :*****')

1 / 'OE1 GRUPPIERUNG VON GATED LIST-MODE-AUFNAHMEN'

1 / 'O*****'

1 // 'OEINGABEFILE: ', \$)

CALL ASSIGN (1, NAMEA, -1, 'RDO', 'NC', 1)

DEFINE FILE 1 (1000, 256, U, PNRA)

READ(1'3) TAB

```

6      WRITE(5,200)
200    FORMAT (' ANZAHL DER GRUPPEN(MAXIMAL 50):',%)
      READ (5,502) NGRP
      IF(NGRP.LT.1.OR.NGRP.GT.50) GO TO 6
      SN=0.
      SX=0.
      ANF=0
      ENDE=0
      WRITE (5,516)
516    FORMAT(' TICS ANZAHL')
      DO 10 I=1,256
      IF (TAB(I).EQ.0) GO TO 10
      IF(ANF.EQ.0) ANF=I
      ENDE=I
      J=10*I
      WRITE (5,901) J,TAB(I)
901    FORMAT (2I6)
10     CONTINUE
      PNRA=1
      READ(1'PNRA) (PUFFA(I),I=1,256)
      BZAHL=PUFFA(98)
      IF(BZAHL.LT. 0.)BZAHL=BZAHL+65536.
      BZAHL=BZAHL-7
      ICH1=ILUN(1)
502    FORMAT (I5)
      WRITE (5,201)
201    FORMAT (' STARTZEIT DER ERSTEN GRUPPE IN SEK.(>0):',%)
      READ (5,502) PULSA(1)
      WRITE (5,202)
202    FORMAT (' DAUER EINER GRUPPE IN SEK.(>0):',%)
      READ (5,502) IDAU
C
      CALL INI
C
      DO 40 GRP=1,NGRP
      PULSA(GRP)=PULSA(1)+(GRP-1)*IDAU
      PULSB(GRP)=PULSA(GRP)+IDAU
      TA(GRP)=PULSA(GRP)*1000.
      TE(GRP)=PULSB(GRP)*1000.
40     CONTINUE
      MAXZT=0
      MINZT=32000
      IZ=0
      I=0
      SZEIT=0
      WNRA=PMAX+1
      PNRA=6
C
      CALL ZEITSU
C
      T=0
      DO 8 J=1,50
8       PULSA(J)=0
      GRP=1
4       T=T+ZEIT
C
1       CALL ZEITSU

```

C

```

IF(ZEIT.EQ.0) GO TO 21
IF(T.LT.TA(GRP)) GO TO 4
I=I+1
IF(I.EQ.IMAX) GO TO 41
T=T+ZEIT
TICTAB(I)=ZEIT
IF(PULSA(GRP).NE.0) GO TO 3
PULSA(GRP)=I
IF(I.GT.1) GO TO 12
WNRPA=LWNRA
PNRPA=LPNRA
12 IF (T.GE.TE(GRP)) GO TO 41
3  SZEIT=SZEIT+ZEIT
   IF (ZEIT.LT.MINZT) MINZT=ZEIT
   IF (ZEIT.GT.MAXZT) MAXZT=ZEIT
   IZ=IZ+1
   IF(I.NE.(I/50)*50) GO TO 11
   DUR=SZEIT/FLOAT(IZ)
505 WRITE (5,505) I,MINZT,DUR,MAXZT,ZEIT,SZEIT
   FORMAT(' I=',I5,' MIN=',I5,' MITTEL=',F5.0,' MAX=',
1    I5,' AKTU=',I5,' SUMME=',-3PF9.3)
11 IF(T.GE.TE(GRP)) GO TO 2
   GO TO 1
21 IF(T.LE.TA(GRP))GO TO 41
2  PULSB(GRP)=I+1
C  WRITE (5,900) I,PNRA,WNRA,PULSA(GRP),PULSB(GRP),T
C900 FORMAT (' I PNRA WNRA PULSA PULSB T',5I6,-3PF9.3)
   IF (SZEIT.EQ.0) GO TO 43
   GRP=GRP+1
   IF(GRP.LE.NGRP) GO TO 1
   GO TO 5
41 WRITE(5,514) SZEIT,GRP,TA(GRP),TE(GRP),I,T
514 FORMAT(' ENDE DER MESSUNG NACH',-3PF8.3,' SEKUNDEN'
1    ,I5,2F8.2,' PULSE',I6,' T=',F10.3)
42 WRITE(5,515)
515 FORMAT(' KEINE AUSWERTUNG MOEGLICH,'
1    ' ZEITEN BITTE NEU EINGEBEN')
   GOTO 6
43 WRITE (5,506)
506 FORMAT ('OKEINE WERTE GEFUNDEN')
   GO TO 42
5  WNRA=WNRPA
   PNRPA=PNRPA
   ICODE=IREADW(PMAX,PUFFA,PNRA,ICH1)
   IF(ICODE.NE.PMAX) WRITE(5,4711) ICODE,PNRA
4711 FORMAT(' E1: KANAL 1 (LESEN) FEHLERCODE:',I8
1    ,', BEI BLOCK:',I8/)
   PNRA=PNRA+PZAHL
   SZEIT=0.
   DO 50 GRP=1,NGRP

C
CALL GS

C
50 CONTINUE
CALL CLOSE(2)
STOP
END

```

 UP ZEITSU SUCHT ZEIT ZWISCHEN EKGIMPULSEN

SUBROUTINE ZEITSU

LOGICAL*1 PUFFL(512),ASC(4)

INTEGER*2 PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA(2048),PMAX
 INTEGER*2 TICTAB(5000),IMAX,PZAHL
 INTEGER*2 WORD,NAMEA,NAMEN,PULSA(50),PULSB(50)
 INTEGER*2 MAXZT,MINZT,I,J,WNRPA,PNRPA,GRP,TAB(256)
 INTEGER*2 ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT(4096),SPULS,TIC,TICMAX
 INTEGER*2 CP(256),NBL,MM,IDAU,TICM,GATEM

REAL*4 SZEIT,T,TA(50),TE(50),BZAHL,RPNRA

EQUIVALENCE (PUFFA,PUFFL),(PUFFA(513),CP)

COMMON PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA,WORD
 1 ,NAMEA,NAMEN,PULSA,PULSB,MAXZT
 2 ,MINZT,SZEIT,I,J,WNRPA,PNRPA,TAB
 3 ,ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT
 4 ,SPULS,TIC,TICMAX,NBL,ASC,MM,IDAU,BZAHL
 5 ,T,TA,TE,GRP,ICH2,ICH1,NGRP,TICTAB,IMAX,PMAX,PZAHL

DATA TICM,GATEM /0,-1/

ZEIT=0

LWNRA=WNRA

LPNRA=PNRA-PZAHL

WNRA=WNRA+1

IF (WNRA.GT.PMAX) GO TO 2

WORD=PUFFA(WNRA)

IF (WORD.EQ.GATEM) RETURN

IF (WORD.EQ.TICM) ZEIT=ZEIT+1

GO TO 1

WNRA=1

RPNRA=PNRA

IF (RPNRA.LT.0.) RPNRA=RPNRA+65536.

IF (RPNRA.GE.BZAHL) GO TO 4

ICODE=IREADW(PMAX,PUFFA,PNRA,ICH1)

IF (ICODE.NE.PMAX) WRITE(5,4712) ICODE,PNRA
 4712 FORMAT(' ZEITSU: KANAL 1 (LESEN) FEHLERCODE:
 1 ',I8,' BEI BLOCK:',I8/)

PNRA=PNRA+PZAHL

GO TO 3

4 ZEIT = 0

RETURN

END

```

C
C *****
C
C UP INI SETZT ANFANGSWERTE UND SCHREIBT ADMIN-BLOCK
C
C SUBROUTINE INI
C *****
C
C LOGICAL*1 PUFFL(512),ASC(4)
C
C INTEGER*2 PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA(2048),PMAX
C INTEGER*2 PZAHL,TICTAB(5000),IMAX,NBL,MM,IDAU
C INTEGER*2 WORD,NAMEA,NAMEN,PULSA(50),PULSB(50)
C INTEGER*2 MAXZT,MINZT,I,J,WNRPA,PNRPA,GRP,TAB(256)
C INTEGER*2 ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT(4096),SPULS,TIC,TICMAX
C INTEGER*2 CP(256)
C REAL*4 SZEIT,T,TA(50),TE(50),BZAHL
C
C EQUIVALENCE (PUFFA,PUFFL),(PUFFA(513),CP)
C
C COMMON PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA,WORD
C 1 ,NAMEA,NAMEN,PULSA,PULSB,MAXZT
C 2 ,MINZT,SZEIT,I,J,WNRPA,PNRPA,TAB
C 3 ,ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT
C 4 ,SPULS,TIC,TICMAX,NBL,ASC,MM,IDAU,BZAHL
C 5 ,T,TA,TE,GRP,ICH2,ICH1,NGRP,TICTAB,IMAX,PMAX,PZAHL
C
C WRITE(5,500)
500 FORMAT(' TOLERANZEN (0=NEIN)?',%)
C READ (5,501) I
501 FORMAT (I4)
C IF (I.EQ.0)GO TO 10
C 1 WRITE (5,502)
502 FORMAT('OMINIMAL-ZEIT IN MILLISEKUNDEN:',%)
C READ (5,501) MINZT
C WRITE (5,503)
503 FORMAT ('OMAXIMAL-ZEIT IN MILLISEKUNDEN:',%)
C READ (5,501) MAXZT
C IF(MAXZT.LE.MINZT) GO TO 1
C GO TO 20
C 10 MINZT=0
C MAXZT=2000
C J=2047/NGRP
C 20 IF(J.GT.128) J=128
C WRITE (5,504) J
504 FORMAT ('OANZAHL BILDER(1 BIS ',I4,'):',%)
C READ (5,501) ANZ
C IF(ANZ .LT. 0 .OR. ANZ .GT. J)GOTO 20
C NBL=ANZ*NGRP*16+3
C WRITE (5,505)
505 FORMAT ('OERGEBNISFILE:',%)
C CALL ASSIGN (2,NAMEN,-1,'NEW','NC',1)
C DEFINE FILE 2 (NBL,256,U,PNRB)
C DO 30 I=1,4096
C 30 MAT(I)=0
C DO 31 I = 1,256
C 31 CP(I)=0

```

```

CP(1)=NGRP
CP(2)=ANZ
CP(3)=IDAU
PNRA=0
PNRB=1
ICODE=IREADW(512,PUFFA,PNRA,ICH1)
IF(ICODE.NE.512) WRITE(5,4713) ICODE,PNRA
4713 FORMAT(' E1: KANAL 1 (LESEN) FEHLERCODE:',I8
1 , ' BEI BLOCK:',I8/)
PUFFA(95)=1
PUFFA(97)=2
PUFFA(98)=NBL
PUFFA(101)=1
PUFFA(107)=3
PUFFA(108)=1
PUFFA(116)=ANZ*NGRP
PUFFA(117)=1
CALL ASCW(ANZ*NGRP,ASC)
PUFFL(235)=ASC(1)
PUFFL(243)=ASC(1)
PUFFL(236)=ASC(2)
PUFFL(244)=ASC(2)
PUFFL(237)=ASC(3)
PUFFL(245)=ASC(3)
PUFFL(238)=ASC(4)
PUFFL(246)=ASC(4)
CALL ASCW(4,ASC)
PUFFL(239)=ASC(1)
PUFFL(240)=ASC(2)
CALL ASCW(1,ASC)
PUFFL(247)=ASC(1)
PUFFL(248)=ASC(2)
PUFFL(250)=ASC(3)
PUFFL(249)=ASC(4)
WRITE (2'PNRB) (PUFFA(I),I=1,256)
WRITE (2'PNRB) CP
WRITE (2'PNRB) (PUFFA(I),I=257,512)
PNRA=6
ICH2=ILUN(2)
J=ANZ*NGRP
DO 40 I=1,J
40 CALL BILD (I,1,MAT,ICH2)
RETURN
END
C
C
C *****

```

```

C
C *****
C
C   UP BILD LIEST (LS=0) ODER SCHREIBT (LS=1) DIE MATRIX
C   MAT(64,64) IN KANAL ICH2
C
C   SUBROUTINE BILD (BNR,LS,MAT,ICH2)
C   *****
C
C   INTEGER*2 BNR,LS,MAT(4096),I,J,JA,JE,PNRB
C
C   PNRB=(BNR-1)*16+3
C   IF(LS.EQ.1) GO TO 20
C   ICODE=IREADW(4096,MAT,PNRB,ICH2)
C   GO TO 10
20  ICODE=IWRTW(4096,MAT,PNRB,ICH2)
10  IF(ICODE.NE.4096) WRITE(5,4714) LS,ICODE,PNRB
4714 FORMAT(' BILD: KANAL 2 LS:
1  ',I2,' FEHLERCODE:',I8,' BEI BLOCK:',I8/)
RETURN
END

```

```

C
C *****
C
C   UP GS ERSTELLT EINE "GATED STUDY" FUER
C   DIE LAUFENDE ZEITGRUPPE
C
C   SUBROUTINE GS
C   *****
C
C   LOGICAL*1 PUFFL(512),ASC(4)
C
C   INTEGER*2 PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA(2048),FMAX
C   INTEGER*2 PZAH, TICTAB(5000),IMAX,NBL,MM,IDAU
C   INTEGER*2 WORD,NAMEA,NAMEN,PULSA(50),PULSB(50)
C   INTEGER*2 MAXZT,MINZT,I,J,WNRPA,PNRPA,GRP,TAB(256)
C   INTEGER*2 ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT(4096),SPULS,TIC,TICMAX
C   INTEGER*2 CP(256)
C
C   REAL*4 SZEIT,T,TA(50),TE(50),BZAHL
C
C   EQUIVALENCE (PUFFA,PUFFL),(PUFFA(513),CP)
C
C   COMMON PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA,WORD
C   1 ,NAMEA,NAMEN,PULSA,PULSB,MAXZT
C   2 ,MINZT,SZEIT,I,J,WNRPA,PNRPA,TAB
C   3 ,ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT
C   4 ,SPULS,TIC,TICMAX,NBL,ASC,MM,IDAU,BZAHL
C   5 ,T,TA,TE,GRP,ICH2,ICH1,NGRP,TICTAB,IMAX,FMAX,PZAH
C

```

```

      I=PULSA(GRP)
      SPULS=0
10     ZEIT=TICTAB(I)
      SZEIT=SZEIT+ZEIT
      IF (ZEIT.GE.MINZT.AND.ZEIT.LE.MAXZT) GO TO 20
      CALL ZEITSU
12     I=I+1
      IF (I.LT.PULSB(GRP)) GO TO 10
13     WRITE (5,501) SPULS,GRP
501    FORMAT(I6,' ADDIERTE PULSE BEI GRUPPE',I3)
      RETURN
20     CONTINUE
      SPULS=SPULS+1
      CALL MATRIX
      IF(MM .NE. 0) GOTO 13
      GO TO 12
      END

C
C *****
C
C UP MATRIX SORTIERT LISTMODE DATEN IN EINE MATRIX
C
      SUBROUTINE MATRIX
C *****
C
      LOGICAL*1 PUFFL(512),ASC(4)
C
      INTEGER*2 PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA(2048),PMA
      INTEGER*2 PZAHL,TICTAB(5000),IMAX,NBL,MM,IDAU
      INTEGER*2 WORD,NAMEA,NAMEN,PULSA(50),PULSB(50)
      INTEGER*2 MAXZT,MINZT,I,J,WNRPA,PNRPA,GRP,TAB(256)
      INTEGER*2 ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT(4096),SPULS,TIC,TICMAX
      INTEGER*2 CP(256)
      INTEGER*2 ZEITM,TICM,XA,YA,JJ,JA
C
      REAL*4 SZEIT,T,TA(50),TE(50),BZAHL
C
      EQUIVALENCE (PUFFA,PUFFL),(PUFFA(513),CP)
      COMMON PNRA,LPNRA,WNRA,LWNRA,ZEIT,PUFFA,WORD
1     ,NAMEA,NAMEN,PULSA,PULSB,MAXZT
2     ,MINZT,SZEIT,I,J,WNRPA,PNRPA,TAB
3     ,ANZ,PNRB,ANF,ENDE,MAT
4     ,SPULS,TIC,TICMAX,NBL,ASC,MM,IDAU,BZAHL
5     ,T,TA,TE,GRP,ICH2,ICH1,NGRP,TICTAB,IMAX,PMA,PZAHL
C
      DATA TICM / 0/
      DATA ZEITM /-1/
C
      TIC=0
      MM=0
      J=ANZ*(GRP-1)+1
      JA=1
10     TICMAX=FLOAT(ZEIT)*JA/ANZ
C
      CALL BILD(J,0,MAT,ICH2)

```

```

C
11      WNRA=WNRA+1
        IF (WNRA.LE.PMAX)GO TO 12
        ICODE=IREADW(PMAX,PUFFA,PNRA,ICH1)
        IF(ICODE.NE.PMAX) WRITE(5,4715) ICODE,PNRA
4715    FORMAT(' MATRIX: KANAL 2 (LESEN) FEHLERCODE:
        1 ',I8,' BEI BLOCK:',I8/)
        PNRA=PNRA+PZAHL
        WNRA=0
        GO TO 11
12      WORD=PUFFA(WNRA)
        IF(WORD .EQ. TICM) GOTO 13
        IF (WORD.EQ.ZEITM) GO TO 20
        JJ=WNRA*2

C
C      IGLSTR WANDELT LISTMODE ELEMENT WORD IN X-UND Y-WERTE UM
C      CALL IGLSTR(WORD,XA,YA)

C
22      JJ=(YA/2)*64+XA/2+1
        IF(JJ.GE.1.AND.JJ.LE.4096) GO TO 14
        WRITE(5,501) I,PNRA,WNRA,XA,YA
501    FORMAT(' I,PNRA,WNRA,XA,YA',5I6)
        GO TO 13
14      MAT(JJ)=MAT(JJ)+1
        IF (MAT(JJ).LT.32760) GO TO 11
        WRITE (5,500) I,GRP,J
500    FORMAT(' UEBERLAUF BEI PULS',I4,' GRUPPE',I2,
        1 ' BILD',I4,/' UMWANDLUNG BEENDET')
        MM=1
        GO TO 20
13      TIC=TIC+1
        IF(TIC.LE.TICMAX) GO TO 11

C
20      CALL BILD (J,1,MAT,ICH2)
C
        IF(MM.EQ.1) RETURN
        J=J+1
        JA=JA+1
        IF(J.LE.ANZ*GRP)GO TO 10

        RETURN
        END

```

```

C
C *****
C
C UP ASCW WANDELT EINE INTEGERZAHL A
C IN 4 ASCII-ZEICHEN B(4) UM.
C
C SUBROUTINE ASCW(A,B)
C *****
C
C LOGICAL*1 B(4),TAB(11)
C
C INTEGER*2 A,AA(4)
C
C DATA TAB/'0','1','2','3','4','5','6','7','8','9',0/
C
C AA(1)=A/1000
C A=A-AA(1)*1000
C AA(2)=A/100
C A=A-AA(2)*100
C AA(3)=A/10
C AA(4)=A-AA(3)*10
C DO 1 I=1,4
C J=AA(I)
1 B(I)=TAB(J+1)
C DO 2 I=1,3
C IF(B(1).NE.TAB(1)) GO TO 4
C B(1)=B(2)
C B(2)=B(3)
C B(3)=B(4)
C B(4)=TAB(11)
2 CONTINUE
4 CONTINUE
C RETURN
C END

```

PROGRAM E2

ADDITION VON GRUPPEN AUS E1

AUS EINEM MIT E1 ERSTELLTEN FILE WIRD EIN NEUER
FILE ERSTELLT, INDEM GRUPPE A BIS GRUPPE B BILD
FUER BILD ZU EINER EINZIGEN GRUPPE ADDIERT WERDEN.

AUTOREN: A. SCHMID, D. SOMMER

LOGICAL*1 S(512)

INTEGER*2 ANZ,NGRP,I,J,K,NAMEA,NAMEN,NA,NN
INTEGER*2 GRPA,GRPE,ZEIT,P(75),MATA(4096),MATN(4096)
INTEGER*2 BILD(100),CP(256)

REAL*4 IZCNT(128),RDPR
REAL*4 BB(3,42),AA
REAL*4 ZCNT(128)

EQUIVALENCE (CP,IZCNT)

DATA AA/'CA'/

WRITE (5,500)

FORMAT('1*****',/

1 '0ADDITION VON GRUPPEN AUS E1'/,

1 '0*****',/

1'OFILNAME ALT'/)

CALL ASSIGN(1,NAMEA,-1,'RDO','NC')

DEFINE FILE 1(100,256,U,NA)

NA=1

READ(1'NA) S

READ(1'NA) CP

ICH1=ILUN(1)

CALL FGADM1(S,P,BB)

IF(CP(1).NE.0.AND.CP(2).NE.0.AND.CP(3).NE.0) GO TO 1

WRITE(5,501)

FORMAT(' ANZAHL GRUPPEN:',\$)

READ(5,502) NGRP

FORMAT(I5)

WRITE(5,503)

FORMAT(' BILDER PRO GRUPPE:',\$)

READ(5,502) ANZ

WRITE(5,504)

FORMAT(' ZEIT PRO GRUPPE IN SEK.:',\$)

READ(5,502) ZEIT

GO TO 2

NGRP=CP(1)

ANZ=CP(2)

ZEIT=CP(3)

IF(ANZ.LE.128) GO TO 5

WRITE(5,511)

```

511  FORMAT('OMEHR ALS 128 BILDER',
        1 '/' BITTE NEU EINGEBEN')
      GO TO 4
5    WRITE(5,506) NGRP,ANZ,ZEIT
506  FORMAT(
        1 '0ANZAHL GRUPPEN      ',I5,/
        2 ' BILDER JE GRUPPE    ',I5,/
        3 ' SEKUNDEN JE GRUPPE',I5/)
      P(3)=3+16*ANZ
      P(9)=ANZ
      P(11)=ANZ
      P(14)=1
      P(15)=ZEIT*NGRP
      DO 6 I=1,128
6    ZCNT(I)=0.
      WRITE(5,505)
505  FORMAT(' FILENAME NEU: '//)
      CALL ASSIGN(2,NAMEN,-1,'NEW','NC')
      I=P(3)
      DEFINE FILE 2 (I,256,U,NN)
      NN=1
      CALL FGADM2(S,P,BB)
      WRITE(2'NN) S
      WRITE(2'NN) CP
      READ(1'NA) S
      WRITE(2'NN) S
      ICH2=ILUN(2)
20   WRITE(5,509)
509  FORMAT('0ANFANGSGRUPPE:',$,)
      READ(5,502) GRPA
      IF(GRPA.LT.1.OR.GRPA.GT.NGRP) GO TO 20
21   WRITE(5,510)
510  FORMAT('0ENDGRUPPE:',$,)
      READ(5,502) GRPE
      IF(GRPE.LT.1.OR.GRPE.GT.NGRP.OR.GRPE.LT.GRPA) GO TO 21
      DO 30 I=1,ANZ
      NN=(I-1)*16+3
      DO 31 J=1,4096
31   MATN(J)=0
      DO 32 J=GRPA,GRPE
      NA=NN+(J-1)*16*ANZ
      ICODE=IREADW(4096,MATA,NA,ICH1)
      DO 33 K=1,4096
      ZCNT(I)=ZCNT(I)+MATA(K)
33   MATN(K)=MATN(K)+MATA(K)
32   CONTINUE
      IF((I/2)*2.EQ.I) WRITE(5,512) I,ANZ
512  FORMAT(' BILD',I4,' VON',I4)
      ICODE=IWRTW(4096,MATN,NN,ICH2)
30   CONTINUE
      DO 3 I=1,128
3    IZCNT(I)=RDPR(ZCNT(I))
      WRITE(2'2) IZCNT
      CALL CLOSE(1)
      CALL CLOSE(2)
      CALL BGAMMA(AA)
      STOP
      END

```

```

C      PROGRAM E3
C      *****
C
C      *****
C
C      ADDITION VON BILDERN JE GRUPPE AUS E1
C
C      AUS EINEM MIT E1 ERSTELLTEN FILE WIRD PRO GRUPPE
C      AUS BELIEBIGEN EINZELBILDERN JEWEIFS EIN SUMMENBILD
C      AUFGEBAUT UND IN EINEM NEUEN FILE ABGESPEICHERT.
C
C      AUTOREN:          A.SCHMID,D.SOMMER
C
C      *****
C
C      LOGICAL*1 S(512)
C
C      INTEGER*2 ANZ,NGRP,I,J,K,NAMEA,NAMEN,NA,NN
C      INTEGER*2 GRPA,GRPE,ZEIT,P(75),MATA(4096),MATN(4096)
C      INTEGER*2 BILD(100),CP(256)
C
C      REAL*4 IZCNT(128),RDPR
C      REAL*4 BB(3,42),AA,ZCNT(128)
C
C      EQUIVALENCE (CP,IZCNT)
C
C      DATA AA/'CA'/
C
C      WRITE (5,500)
500    FORMAT('1*****',/
1      '0ADDITION VON BILDERN JE GRUPPE AUS E1',/
1      '0*****',/
1      '0FILENAME ALT'/)
      CALL ASSIGN(1,NAMEA,-1,'RDO','NC')
      DEFINE FILE 1(100,256,U,NA)
      NA=1
      READ(1'NA) S
      READ(1'NA) CP
      ICH1=ILUN(1)
      CALL FGADM1(S,P,BB)
      IF(CP(1).NE.0.AND,CP(2).NE.0.AND,CP(3).NE.0) GO TO 1
      WRITE(5,501)
501    FORMAT(' ANZAHL GRUPPEN:',$)
      READ(5,502) NGRP
502    FORMAT(I5)
4      WRITE(5,503)
503    FORMAT(' BILDER PRO GRUPPE:',$)
      READ(5,502) ANZ
      WRITE(5,504)
504    FORMAT(' ZEIT PRO GRUPPE IN SEK.:',$)
      READ(5,502) ZEIT
      GO TO 2
1      NGRP=CP(1)
      ANZ=CP(2)
      ZEIT=CP(3)
2      IF(ANZ.LE.128) GO TO 5

```

```

WRITE(5,505)
505  FORMAT('OMEHR ALS 128 BILDER',
        1 // 'BITTE NEU EINGEBEN')
GO TO 4
5  WRITE(5,506) NGRF,ANZ,ZEIT
506  FORMAT(
        1 'OANZAHL GRUPPEN      ',I5,/
        2 ' BILDER JE GRUPPE    ',I5,/
        3 ' SEKUNDEN JE GRUPPE',I5/)
P(3)=3+16*NGRF
P(9)=NGRF
P(11)=NGRF
P(14)=1
P(15)=ZEIT
DO 6 I=1,128
6  ZCNT(I)=0.
WRITE(5,507)
507  FORMAT(' FILENAME NEU: '//)
CALL ASSIGN(2,NAMEN,-1,'NEW','NC')
I=P(3)
DEFINE FILE 2 (I,256,U,NN)
NN=1
CALL FGADM2(S,P,BB)
WRITE(2'NN) S
WRITE(2'NN) CP
READ(1'NA) S
WRITE(2'NN) S
ICH2=ILUN(2)
DO 10 I=1,100
10  BILD(I)=0
11  WRITE(5,508)
508  FORMAT(' ADDIERE BILD (ENDE=0):',*)
READ(5,502) I
IF (I .EQ. 0) GO TO 12
IF (I .LT. 1 .OR. I .GT. 100) GO TO 11
BILD(I)=1
GO TO 11
12  CONTINUE
DO 30 I=1,NGRF
NN=(I-1)*16+3
NA=(I-1)*ANZ*16+3
DO 31 J=1,4096
31  MATN(J)=0
DO 32 J=1,ANZ
IF (BILD(J).EQ.0) GO TO 32
ICODE=IREADW(4096,MATA,NA,ICH1)
DO 33 K=1,4096
ZCNT(I)=ZCNT(I)+MATA(K)
33  MATN(K)=MATN(K)+MATA(K)
32  NA=NA+16
IF ((I/5)*5.EQ.I) WRITE(5,509) I,NGRF
509  FORMAT(' GRUPPE',I4,' VON',I4)
ICODE=IWRTW(4096,MATN,NN,ICH2)
30  CONTINUE
DO 3 I=1,NGRF
3  IZCNT(I)=RDPR(ZCNT(I))

```

```

WRITE(2,2) IZCNT
CALL CLOSE(1)
CALL CLOSE(2)
CALL BGAMMA(AA)
STOP
END
PROGRAM E4

```

```

*****

```

```

*****

```

```

BACKGROUND-KORREKTUR MITTELS BLUTKURVE AUS E3 (NUR 4014)

```

```

EINE BELIEBIGE SAVEAREA MUSS ALS KURVE 1 EINE BLUTKURVE
DER MITTELS E3 ERSTELLTEN STUDIE ENTHALTEN. MIT DEM CUR-
SOR MUSS IN DER AUF DEM TEKTRONIX 4014 DARGESTELLTEN
KURVE JE EIN PUNKT VOR UND NACH DEM NACHSPRITZEN
SYMMETRISCH ZUR SPRUNGSTELLE MARKIERT WERDEN. DIE ANZU-
GEBENDE PUNKTZAHL BESTIMMT DIE REGRESSIONSGERADEN
(VOR DEM 1. BZW. NACH DEM 2. CURSOR) ZUR ERMITT-
LUNG DER SPRUNGHOEHE AUF DER MITTELLINIE ZWISCHEN
DEN ANGEgebenEN CURSOR-POSITIONEN.
AN DER SPRUNGSTELLE WIRD EIN DIFFERENZBILD ERSTELLT,
DAS MIT DER BLUTKURVE ALS FAKTOR ZUR KORREKTUR DER
STUDIE VERWENDET WIRD.

```

```

AUTOREN:          A. SCHMID, D. SOMMER

```

```

*****

```

```

LOGICAL*1 S(512)

```

```

INTEGER*2 NAMEA, NAMEN, I, J, K, NA, NN, BILD(20), A(256)
INTEGER*2 CP(256), ANZ, MATA(4096), MATN(4096)
INTEGER*2 NS, ICH1, ICH2, ICH3, I1, I2, IFU, SVN R

```

```

REAL*4 AA, KONST, BLUT(128), X(128), DY, A1, B1, A2, B2

```

```

COMMON /SVA/ NA, ICH, SVN R

```

```

EQUIVALENCE (S,A), (S,CP)

```

```

DATA AA /'CA'/

```

```

SVNR=0
CALL INITT(30)
CALL TERM(2,4096)
CALL CHRSIZ(3)
WRITE(5,502)

```

```

502 FORMAT('1*****',/,
1      'BACKGROUND-KORREKTUR MITTELS BLUTKURVE',/,
1      'AUS E3 (NUR 4014)',/,
1      'O*****')

```

```

DO 13 I=1,128

```

```

13 X(I)=I
   ICH=1

```

```

CALL SVAR
READ(1'1) A
ANZ=A(108)
ICH1=ILUN(1)
ICODE=IREADW(256,BLUT,5,ICH1)
CALL CLOSE(1)
CALL PUNKT(X,BLUT,0,1,ANZ,0,0,1,1,1)
CALL CURSOR(ANZ,I1)      !LIEST INDEX DES PUNKTES
CALL CURSOR(ANZ,I2)      !RECHTS NEBEN CURSOR
1  WRITE(5,521)
521 FORMAT(' ANZAHL PUNKTE:',$)
READ(5,503) IPU
503 FORMAT(I6)
IF(I2+IPU-1.GT.ANZ) GO TO 1
I=I1-IPU+1
CALL REGRES(X(I),BLUT(I),IPU,A1,B1)
CALL REGRES(X(I2),BLUT(I2),IPU,A2,B2)
J=IPU/2
DY=A2*X(I2+J)-A1*X(I1-J)+B2-B1
C  WRITE(5,900) A1,A2,B1,B2,DY
900 FORMAT(5F12,3)
WRITE(5,901) I1,I2
901 FORMAT(2I6)
WRITE(5,500)
500 FORMAT(' FILENAME ALT: '/')
CALL ASSIGN (3,NAMEA,-1,'RDO','NC')
DEFINE FILE 3 (100,256,U,NA)
NA=1
READ(3'NA) S
ICH3=ILUN(3)
MDOFF=A(107)
WRITE(5,501)
501 FORMAT(' FILENAME NEU: '/')
CALL ASSIGN (2,NAMEN,-1,'NEW','NC')
DEFINE FILE 2 (2500,256,U,NN)
NN=1
WRITE(2'NN) S
READ(3'NA) CP
WRITE(2'NN) CP
ICH2=ILUN(2)
N=0
I=I1-IPU+1
DO 4 J=1,4096
4  MATN(J)=0
7  DO 3 K=1,IPU
NNA=(I-1)*16+MDOFF
ICODE=IREADW(4096,MATA,NNA,ICH3)
IF(N.EQ.1) GO TO 14
DO 15 J=1,4096
15  MATN(J)=MATN(J)-MATA(J)
GO TO 16
14  DO 5 J=1,4096
5  MATN(J)=MATN(J)+MATA(J)
16  I=I+1
3  CONTINUE
N=N+1
IF(N.EQ.2) GO TO 8

```

```

      I=12
      GO TO 7
8      WRITE(5,506)
506     FORMAT(' FAKTOR:',*)
      READ(5,507) KONST
507     FORMAT(F6.4)
      DO 10 J=1,4096
10      MATN(J)=MATN(J)/IPU
      NNN=MDOFF
      DO 11 I=1,ANZ
      ICODE=IREADW(4096,MATA,NNN,ICH3)
      DO 12 J=1,4096
      K=BLUT(I)*KONST*FLOAT(MATN(J))/DY
      MATA(J)=MATA(J)-K
      IF(MATA(J).LT.0) MATA(J)=0
12     CONTINUE
      ICODE=IWRTIW(4096,MATA,NNN,ICH2)
      NNN=NNN+16
      IF((I/10)*10.EQ.I) WRITE(5,508) I,ANZ
508     FORMAT(' .BILD',I4,' VON',I4)
11     CONTINUE
      CALL CLOSE(2)
      CALL CLOSE(3)
      CALL FINITT(1,3040)
      STOP
      END

```

PROGRAM K1

APPROXIMATION EINER KURVE DURCH EXPONENTIALFUNKTIONEN

EINE BELIEBIGE KURVE EINER BELIEBIGEN SAVEAREA WIRD
DURCH EINE SUMME VON EXPONENTIALFUNKTIONEN
APPROXIMIERT :

$F(X) = A1 * \exp(B1 * X) + A2 * \exp(B2 * X) + \dots (+C)$

DIE KURVE KANN ZUVOR HALBWERTZEIT-KORRIGIERT, INTEGRIERT
UND GEGLAETTES WERDEN. DER ANSATZ ERLAUBT MAXIMAL 5
SUMMANDEN UND EINE KONSTANTE. AUS EINER WERTETABELLE
DER ERSTEN N PUNKTE KANN DER BEGINN DER KURVE BESTIMMT
WERDEN. DIE STARTVEKTOREN FÜR EINE ANFANGSNAEHERUNG
KÖNNEN MANUELL EINGEGEBEN ODER SCHRITTWEISE DURCH
ANGABE UNTERSCHIEDLICHER INTERVALLS AUTOMATISCH
ERMITTELT WERDEN. DABEI GIBT DAS LETZTE INTERVALL DIE
GESAMTBREITE DER APPROXIMATION AN.

DIE APPROXIMATIONSSTUFEN WERDEN GEPLOTTET UND
ANSCHLIESSEND MIT DEM UNTERPROGRAMM NONLIN OPTIMIERT.
DAS ERGEBNIS KANN ALS KURVE IN EINER SAVEAREA
GESPEICHERT WERDEN.

AUTOREN: A. SCHMID, D. SOMMER

INTEGER*2 M, IN, N, AN, N1, N2, IME(2), I, J, K, L, JJ, IHAND
INTEGER*2 KW, NN, MC, ADMIN(256)

REAL*4 A(5), B(5), C(5), ZEIT, FMAX, DX
REAL*4 YH(360), YHH(360)
REAL*4 XW(360), FW(360), BBB, FF, FFS, EX
REAL*4 EPS, S1, S2, S3, S7, S8, HWZ, HBWZ(5)
REAL*4 AA, BB, CC, XX, YY, EMAX, XA(11), DUM(512), QE, XE(11)

COMMON N1, N2, XW, YH, YHH, FF, MC
COMMON /KKK/ A, B, C, ZEIT, FMAX, DX, BBB, FFS, EX, S1, S2, S3,
1 S7, S8, HWZ, HBWZ, AA, BB, CC, XX, YY, EMAX, EPS, XA,
2 XE, QE, M, IN, N, AN, IME, I, J, K, L, JJ, IHAND, KW, NN, NPTS
COMMON /SVLSXX/ ADMIN, DUM

EQUIVALENCE(YHH, FW)

DATA EPS/1.E-4/
DATA EMAX/40.E0/

CALL INITT(30)
CALL TERM(2, 4096) !PLOTTER INITIALISIERUNG
CALL CHRSIZ(3)

WRITE(5, 206)

FORMAT('1*****', /
1 'OAPPROXIMATION EINER KURVE', /
1 ' DURCH EXPONENTIALFUNKTIONEN', /
1 'O*****'/)

```

C
1000  CALL K1AA
C
      CALL K1BB
C
      TYPE 500
500   FORMAT(' TABELLE AUSDRUCKEN?', $)
      IF(IANT(I).EQ.0) GO TO 10
      DO 1 I=1,NPTS
1      TYPE 501,I,YH(I),YHH(I)
501   FORMAT(I6,2F14.4)
10    WRITE(5,502)
502   FORMAT(' NAECHSTE KURVE(0=NEIN):', $)
      READ(5,702) I
702   FORMAT(I3)
      IF(I.NE.0) GO TO 1000
      CALL FINITT(1,3040)
      STOP
      END

```

```

SUBROUTINE K1AA
C *****
C
      INTEGER*2 M,IN,N,AN,N1,N2 ,IME(2),I,J,K,L,JJ,IHAND
      INTEGER*2 KW,NN,MC,ADMIN(256)
C
      REAL*4 A(5),B(5),C(5),ZEIT,FMAX,DX
      REAL*4 YH(360),YHH(360)
      REAL*4 XW(360),FW(360),BBB,FF,FFS,EX
      REAL*4 S1,S2,S3,S7,S8,HWZ,HBWZ(5)
      REAL*4 AA,BB,CC,XX,YY,EMAX,EPS,XA(11),DUM(512),QE,XE(11)
C
      COMMON N1,N2,XW,YH,YHH,FF,MC
      COMMON /KKK/ A,B,C,ZEIT,FMAX,DX,BBB,FFS,EX,S1,S2,S3,
1      S7,S8,HWZ,HBWZ,AA,BB,CC,XX,YY,EMAX,EPS,XA,
2      XE,QE,M,IN,N,AN,IME,I,J,K,L,JJ,IHAND,KW,NN,NPTS
      COMMON /SVLSXXX/ ADMIN,DUM
C
      EQUIVALENCE(YHH,FW)
C
      CALL SVLS (1,FW,NPTS,360,FMAX)
C
      WRITE(5,706)
706   FORMAT(' MIT KONSTANTE(1),OHNE KONSTANTE(0):', $)
      READ(5,702) MC

```

```

702      FORMAT(I3)
      ZEIT=FLOAT(ADMIN(123))/ADMIN(122)
      AN=NPTS
      IF(AN.GT.360) AN=360
C
C      HWZ-KORREKTUR
C
      WRITE(5,420)
420      FORMAT(' HWZ IN MINUTEN(F):',%)
      READ(5,416) HWZ
      IF(HWZ.EQ.0.)GO TO 699
      FMAX=0.
      HWZ=ALOG(2.)/HWZ/60.
      DO 421 I=1,AN
      FW(I)=FW(I)*EXP(HWZ*I*ZEIT)
421      IF(FW(I).GT.FMAX) FMAX=FW(I)
C
C      INTEGRATION
C
699      WRITE(5,400)
400      FORMAT(' MESSWERTE INTEGRIEREN ? (0=NEIN):',%)
      READ(5,702) I
      IF(I .EQ. 0) GOTO 700
      FW(1)=0.
      DX=1./AN
      DO 401 I=2,AN
      FW(I)=FW(I)*DX+FW(I-1)
401      CONTINUE
700      CONTINUE
      DO 704 I=1,AN
      XW(I)=1.0*I/AN
      FW(I)=FW(I)/FMAX
      YH(I)=FW(I)
704      CONTINUE
C
C      GLAETTEN UND KURVE PLOTTEN
C
      CALL PUNKT(XW,FW,0,1,AN,0,0,1,1,1)
C
90      WRITE(5,110)
110      FORMAT(' GLAETTEN(0=NEIN):',%)
      READ(5,702) I
      IF (I.EQ.0) GO TO 91
C
303      CALL GLAETT (FW,YH,AN,1,AN)
C
      DO 92 I=1,AN
92      FW(I)=YH(I)
C
      CALL PUNKT (XW,FW,0,1,AN,0,0,1,1,1)
C
      GO TO 90
C

```

```

C      ANZAHL DER FUNKTIONEN
C
91      WRITE(5,103)
103     FORMAT(' ANZAHL DER FUNKTIONEN (MAX=5):',%)
        READ(5,101) N
101     FORMAT(I4)
        IF(N .LT. 1 .OR. N .GT. 5) GOTO 91
C
C      WERTETABELLE DER ERSTEN J WERTE
C
        WRITE(5,402)
402     FORMAT(' WERTETABELLE FUER J WERTE:',%)
        READ(5,702) J
        IF(J .LT. 1) GOTO 410
        WRITE(5,220)
220     FORMAT(' STARTWERTE'/' NR      WERT')
        DO 221 I=1,J
221     WRITE(5,222) I,XW(I),FW(I)
222     FORMAT(I4,2F10.4)
C
C      HANDEINGABE DER STARTVEKTOREN
C
410     WRITE(5,411)
411     FORMAT(' EINGABE DER STARTVEKTOREN?',%)
        READ(5,702) IHAND
C
C      HAUPTSCHLEIFE FUER BERECHNUNG
C      DER STARTVEKTOREN
C
        DO 22 I=1,N
        DO 672 J=1,2
214     WRITE (5,705) J,AN
705     FORMAT(' GIB',I3,' .-TE INTERVALL GRENZE',
1      ' ALS INDEX AN(1-',I3,'')',%)
        READ(5,573) IME(J)
        IF(IME(J).LT.1.OR.IME(J).GT.AN) GO TO 214
672     CONTINUE
        N1=IME(1)
        N2=IME(2)
        IF(IHAND .NE. 0) GOTO 412
573     FORMAT(I4)
        BB=0.
        BBB=-1.
        FFS=99.E10
        S7=0.E0
        S8=0.E0
        DO 38 J=N1,N2
        YY=FW(J)
        S7=S7+YY
        S8=S8+YY*YY
38     CONTINUE
C
C      ANFANGSWERTE

```

```

C      K=0
      FFS=S8-S7*S7/(N2-N1+1)

C      MINIMUM FEHLERQUADRAT SUCHEN
C
35     BB=BB+BBB
      S1=0.0E0
      S2=0.0E0
      S3=0.0E0
      IF(BB .EQ. 0.)BB=1.E-5
      J=N2
33     XX=XW(J)
      YY=FW(J)
      EX=BB*XX
      IF(EX.GT.EMAX) EX=EMAX
      IF(EX.LT.-EMAX) EX=-EMAX
      EX=EXP(EX)
      S1=S1+EX*EX
      S2=S2+EX
      S3=S3+YY*EX
      J=J-1
      IF(J.GE.N1) GO TO 33
      IF(MC.NE.0) GO TO 300
      AA=S3/S1
      FF=S8-S3*S3/S1
      CC=0.0E0
      GO TO 301
300     XX=N2-N1+1
      YY=XX*S1-S2*S2
      IF(ABS(YY).LT.1.E-10) GO TO 40
      AA=(XX*S3-S2*S7)/YY
      CC=(S1*S7-S2*S3)/YY
40     FF=S8-AA*S3-CC*S7
301     CONTINUE
      IF(FF.GT.FFS) GO TO 42
      FFS=FF
      GO TO 35
42     K=K+1
      IF(K.GT.5) GO TO 134
      BBB=-.1*BBB
      FFS=FF
      GO TO 35
134     A(I)=AA
      B(I)=BB
      C(I)=CC
      FF=FF/(N2-N1+1)
      WRITE(5,910)I,FF,I,AA,I,BB,I,CC
910     FORMAT(/I2,', -TE APPROXIMATION',5X,'FF=',F10.5,
1       /' A',I1,'=',F10.5,
1       /' B',I1,'=',F10.5,' C',I1,'=',F10.5/)
C
C      NAEHERUNG ABZIEHEN

```

```

C
DO 36 J=1,AN
XX=XW(J)
YY=AA*EXP(XX*BB)+CC
FF=FW(J)
FW(J)=FF-YY
36 CONTINUE
22 CONTINUE
C
C ENDE BERECHNUNG STARTVEKTOR
C
C URSPRUNGSKURVE UND APPROXIMATIONSSTUFEN PLOTTEN
C
418 CALL PUNKT(XW,YH,0,N1,N2,0,0,1,1,1)
C
DO 41 NN=1,N
DO 32 I=N1,N2
S1=0.0E0
DO 34 J=1,NN
S1=S1+A(J)*EXP(B(J)*XW(I))+C(J)
34 CONTINUE
YHH(I)=S1
32 CONTINUE
C
41 CALL PUNKT(XW,YHH,0,N1,N2,0,0,0,0,0)
C
C OPTIMIERUNG DES AUSGANGSVEKTORS
C
XE(2*N+1)=0.E0
XA(2*N+1)=0.E0
DO 200 I=1,N
XA(2*I-1)=A(I)
XA(2*I)=B(I)
IF(MC.NE.0)XA(2*N+1)=XA(2*N+1)+C(I)
200 CONTINUE
WRITE(5,411)
READ(5,702) IHAND
412 I=2*N
IF(MC.NE.0) I=I+1
IF(IHAND .EQ. 0) GOTO 413
DO 414 J=1,I
WRITE(5,415) J
415 FORMAT(' STARTWERT',I3,' ',%)
414 READ(5,416) XA(J)
416 FORMAT(F12.5)
DO 417 J=1,N
A(J)=XA(2*J-1)
B(J)=XA(2*J)
417 C(J)=0.
IF(MC.NE.0) C(1)=XA(I)
GO TO 418
413 RETURN
END

```

SUBROUTINE K1BB

INTEGER*2 M,IN,N,AN,N1,N2,IME(2),I,J,K,L,JJ,IHAND
INTEGER*2 KW,NN,MC,ADMIN(256)

REAL*4 A(5),B(5),C(5),ZEIT,FMAX,DX
REAL*4 YH(360),YHH(360)
REAL*4 XW(360),FW(360),BBB,FF,FFS,EX
REAL*4 S1,S2,S3,S7,S8,HWZ,HBWZ(5)
REAL*4 AA,BB,CC,XX,YY,EMAX,EPS,XA(11),DUM(512),QE,XE(11)

COMMON N1,N2,XW,YH,YHH,FF,MC
COMMON /KKK/ A,B,C,ZEIT,FMAX,DX,BBB,FFS,EX,S1,S2,S3,
1 S7,S8,HWZ,HBWZ,AA,BB,CC,XX,YY,EMAX,EPS,XA,
2 XE,QE,M,IN,N,AN,IME,I,J,K,L,JJ,IHAND,KW,NN,NPTS
COMMON /SVLSXX/ ADMIN,DUM

EQUIVALENCE(YHH,FW)

CALL NONLIN(I,EPS,EPS*EPS,XA,5,QE,KW,XE)

URSPRUNGSKURVE UND ENDLOESUNG PLOTTEN

DO 1 I=1,AN
YHH(I)=XE(2*N+1)
DO 1 J=1,N
YHH(I)=YHH(I)+XE(2*J-1)*EXP(XE(2*J)*XW(I))

CALL PUNKT(XW,YH,1,1,AN,0,0,1,1,1)
CALL PUNKT(XW,YHH,0,1,AN,0,0,0,0,0)

ZEIT=ZEIT/60.

DO 2 J=1,N
HBWZ(J)=-ALOG(2.)*ZEIT*AN/XE(2*J)
DO 3 J=1,N
XE(2*J-1)=XE(2*J-1)*EXP(XE(2*J)/AN)
WRITE(5,504) J,XE(2*J-1)*FMAX,J,XE(2*J)
1 /ZEIT/AN,J,HBWZ(J)
504 FORMAT('0A',I1,'=',F14.5,' B',I1,'=',F14.5,' HWZ'
1 ,I1,'=',F10.5,' MINUTEN')

CONTINUE

WRITE(5,501) XE(2*N+1)*FMAX
501 FORMAT(' KONSTANTE = ',F14.5)

DO 4 I=1,NPTS

YHH(I)=YHH(I)*FMAX

WRITE(5,500)

500 FORMAT(' KURVE SPEICHERN (0=NEIN):',I)

READ(5,502) I

502 FORMAT(I3)

IF(I.EQ.0) GO TO 999

CALL SVLS1(2,YHH,NPTS,AN,FMAX)

999 RETURN

END

```

C      SUBROUTINE FX(N,XQ,FQ)
C      *****
C
C      INTEGER*2 N,M,I,J,K,II,JJ,N1,N2,MC,JMAX
C
C      REAL*4 XQ(11),FQ(11),A(5),B(5),C,E(5)
C      REAL*4 EXH,EEXH,X(360),Y(360),Q(360),EMAX,QS,DX,EFAK(5)
C      REAL*4 CXQ(11),CDFQ(11,11)
C
C      COMMON /FXDFX/ CXQ,CDFQ
C      COMMON N1,N2,X,Y,Q,QS,MC
C
C      DATA JMAX /5/
C      DATA EMAX /30.E0/
C
C      DX=X(N1+1)-X(N1)
C      M=N/2
C      DO 2 I=1,M
C      II=I*2
C      A(I)=XQ(II-1)
C      B(I)=XQ(II)
C      CXQ(II-1)=XQ(II-1)
C      CXQ(II)=XQ(II)
2      EFAK(I)=EXP(-B(I)*DX)
C      E(I)=EXP(B(I)*X(N2))
C      C=XQ(N)
C      IF(MC.EQ.0) C=0.E0
C      CXQ(2*M+1)=C
C      QS=0.E0
C      DO 4 I=1,N
C      DO 8 J=1,N
8      CDFQ(I,J)=0.
4      FQ(I)=0.E0
C      K=N2
C      JJ=0
15      CONTINUE
C      JJ=JJ+1
C      IF(JJ.GT.JMAX) JJ=1
C      XX=X(K)
C      YY=Y(K)
C      Q(K)=C-YY
C      DO 5 II=1,M
C      IF(JJ.EQ.JMAX) E(II)=EXP(B(II)*XX)
5      Q(K)=Q(K)+A(II)*E(II)
C      CONTINUE
C      DO 6 II=1,M
C      EXH=E(II)*Q(K)
C      E(II)=E(II)*EFAK(II)
C      FQ(II+II-1)=FQ(II+II-1)+EXH
C      FQ(II+II)=FQ(II+II)+XX*EXH
C      DO 9 JJ=1,M
C      CDFQ(II+II-1,JJ+JJ-1)=CDFQ(II+II-1,JJ+JJ-1)+E(II)*E(JJ)
C      CDFQ(II+II-1,JJ+JJ)=CDFQ(II+II-1,JJ+JJ)
C      1 +A(JJ)*XX*E(II)*E(JJ)
C      CDFQ(II+II,JJ+JJ-1)=CDFQ(II+II,JJ+JJ-1)+XX*E(II)*E(JJ)
C      CDFQ(II+II,JJ+JJ)=CDFQ(II+II,JJ+JJ)

```

```

1 +A(JJ)*XX*XX*E(II)*E(JJ)
IF(JJ.NE.II) GO TO 9
CDFQ(II+II-1,JJ+JJ)=CDFQ(II+II-1,JJ+JJ)+Q(K)*XX*E(JJ)
CDFQ(II+II,JJ+JJ)=CDFQ(II+II,JJ+JJ)+Q(K)*XX*XX*E(JJ)
9 CONTINUE
IF(MC.EQ.0) GO TO 6
CDFQ(II+II-1,N)=CDFQ(II+II-1,N)+E(II)
CDFQ(II+II,N)=CDFQ(II+II,N)+XX*E(II)
6 CONTINUE
IF(MC.EQ.0) GO TO 10
FQ(2*M+1)=FQ(2*M+1)+Q(K)
DO 11 JJ=1,M
CDFQ(N,JJ+JJ-1)=CDFQ(N,JJ+JJ-1)+E(JJ)
11 CDFQ(N,JJ+JJ)=CDFQ(N,JJ+JJ)+A(JJ)*XX*E(JJ)
CDFQ(N,N)=CDFQ(N,N)+1.
10 IF(ABS(Q(K)).LT.1.E10) GO TO 7
Q(K)=1.E10
7 QS=QS+Q(K)**2
Q(K)=Q(K)+YY
K=K-1
IF(K.GE.N1)GOTO 15
RETURN
END
C *****

```

```

SUBROUTINE DFX(N,XQ,DFQ)
C *****
C
C INTEGER*2 N,I,J
C
C REAL*4 XQ(11),DFQ(11,11),FQ(11)
C REAL*4 CXQ(11),CDFQ(11,11)
C
C COMMON /FXDFX/ CXQ,CDFQ
C
C DO 1 I=1,N
C IF(XQ(I).EQ.CXQ(I))GO TO 1
C
C CALL FX(N,XQ,FQ)
C
C GO TO 2
1 CONTINUE
2 DO 3 I=1,N
3 DO 3J=1,N
DFQ(I,J)=CDFQ(I,J)
RETURN
END

```

```

SUBROUTINE NONLIN (N,QEPS,XEPS,XA,TAPE,QE,KW,XE)
*****
C
C
C
INTEGER*2 N,TAPE,KW,SZ,I,U,J,K,M,L,ANF,BGS,NEW
C
REAL*4 QEPS,XEPS,XA(11),QE,XE(11),EPS1,H,SL(4),WL(4)
REAL*4 Q(4),F(4,11),XQ(11),FQ(11),DFQ(11,11),DF(4,11,11)
REAL*4 X(4,11),VB(4),QA,GQ,G(11),DX(4,11),S,EPS2,HMAX
C
COMMON /NLN/ U,X,Q,F,XQ,FQ,DFQ,DF,VB,WL,DX,G,GQ
C
DATA ANF,BGS,NEW /3HANF,3HBGS,3HNEW/
C
IF (N .GT. 0 .AND. N .LE. 11) GO TO 1
2 KW=3
RETURN
1 IF (QEPS .LE. 0.) GO TO 2
IF (XEPS .LE. 0.) GO TO 2
IF (TAPE .LT. 0) GO TO 2
SZ=0
U=N
EPS1=SQRT(QEPS)
EPS2=XEPS*XEPS
HMAX=10.
H=1.
DO 3 I=1,4
SL(I)=1.
3 WL(I)=1.
DO 4 I=1,N
4 X(1,I)=XA(I)
C
CALL FU(1)
C
IF (TAPE .EQ. 0) GO TO 5
WRITE(TAPE,6)ANF,Q(1),(X(1,I), I=1,N)
6 FORMAT(1X,A3,7E16.8,/(20X,6E16.8))
5 IF (Q(1) .NE. 0.) GO TO 7
21 KW=0
GO TO 52
C
7 CALL FUA(1)
C
QA=Q(1)
C
CALL VEK(1)
C
IF (GQ .NE. 0.) GO TO 10
C
20 CALL NEWTON(K)
C
IF (K .EQ. 0) GO TO 11
13 KW=1
52 DO 12 J=1,N
12 XE(J)=X(1,J)

```

```

      QE=Q(1)
      RETURN
11    S=WL(2)/WL(1)
      IF (S .GT. 1.E10) GO TO 13
      H=.5
      IF (S .GT. 5.) H=5./S
17    IF (Q(2) .LE. Q(1)) GO TO 14
      IF (WL(2) .LT. XEPS) GO TO 15
      DO 16 J=1,N
      DX(2,J)=H*DX(2,J)
16    X(2,J)=X(1,J)+DX(2,J)
      WL(2)=WL(2)*H
C
      CALL FU(2)
C
      GO TO 17
C
14    CALL UMSP(2,1)
C
57    IF (WL(1) .LT. XEPS) GO TO 15
      IF (TAPE .EQ. 0) GO TO 19
      WRITE(TAPE,6)NEW,Q(1),(X(1,I) ,I=1,N)
C
19    CALL FUA(1)
C
      GO TO 20
15    IF (Q(1) .LE. QEPS) GO TO 21
      GO TO 13
10    H =Q(1)/GQ*.5
      SL(2)=0.
      DO 23 K=1,N
      DX(2,K)= -H*G(K)
      SL(2)=SL(2)+DX(2,K)*DX(2,K)
23    X(2,K)=X(1,K)+DX(2,K)
      SL(2)=SQRT(SL(2))
      H=5.*SL(1)/SL(2)
      IF (H .LT. 1.) GO TO 24
C
27    CALL FU(2)
C
      IF (Q(2) .LE. Q(1)) GO TO 25
      H=.5
24    DO 26 J=1,N
      DX(2,J)=DX(2,J)*H
26    X(2,J)=X(1,J)+DX(2,J)
      SL(2)=H*SL(2)
      IF (SL(2) .LE. XEPS) GO TO 20
      GO TO 27
25    DO 28 J=1,N
      DX(3,J)=.5*DX(2,J)
28    X(3,J)=X(1,J)+DX(3,J)
      SL(3)=.5*SL(2)
C
      CALL FU(3)

```

```

CALL FUA(2)
CALL VEK(2)
CALL FUA(3)
CALL VEK(3)
C
H=VB(1)-2.*VB(3)+VB(2)
IF (H .LE. 0.) GO TO 29
H=.5*(3.*VB(1)-4.*VB(3)+VB(2))/H
IF (H .LE. 0.) GO TO 29
IF(H .GT. HMAX)H=HMAX
DO 30 J=1,N
DX(4,J)=H*DX(3,J)
30 X(4,J)=X(1,J)+DX(4,J)
SL(4)=H*SL(3)
C
CALL FU(4)
C
IF (Q(4) .GT. Q(1)) GO TO 29
C
CALL FUA(4)
CALL VEK(4)
C
IF (VB(4) .GT. VB(1)) GO TO 29
IF (VB(4) .GT. VB(2)) GO TO 29
L = 3
IF (VB(4) .LE. VB(3)) L = 4
DO 32 J=1,N
F(1,J)=F(L,J)
X(1,J)=X(L,J)
DO 32 K=1,N
32 DF(1,J,K)=DF(L,J,K)
Q(1)=Q(L)
SL(1)=SL(L)
M=0
C
CALL VEK(1)
C
IF (GQ .EQ. 0.) GO TO 20
H =Q(1)/GQ*.5
WL(2)=0.
DO 37 J=1,N
DX(2,J)= -H*G(J)
WL(2)=WL(2)+DX(2,J)*DX(2,J)
37 X(2,J)=X(1,J)+DX(2,J)
WL(2) = SQRT(WL(2))
H=2.*WL(1)/WL(2)
IF (H .LT. 1.) GO TO 38
C
41 CALL FU(2)
C
IF (Q(2) .LE. Q(1)) GO TO 39
47 H=.5
M=1
C

```

```

      CALL UMSP(2,3)
C
38  DO 40 J=1,N
    DX(2,J)=H*DX(2,J)
40  X(2,J)=X(1,J)+DX(2,J)
    WL(2)=H*WL(2)
    IF (WL(2) .LE. XEPS) GO TO 20
    GO TO 41
39  IF (M .EQ. 1) GO TO 63
    DO 62 J=1,N
    DX(3,J)=2.*DX(2,J)
62  X(3,J)=X(2,J)+DX(2,J)
    WL(3)=2.*WL(2)
C
      CALL FU(3)
C
63  H=Q(1)-2.*Q(2)+Q(3)
    IF (H .EQ. 0.) GO TO 44
    H=.5*(3.*Q(1)-4.*Q(2)+Q(3))/H
    IF(H.GT. HMAX)H=HMAX
44  IF (H .LE. 0.) H = 2.
64  DO 45 J=1,N
    DX(4,J)=H*DX(2,J)
45  X(4,J)=X(1,J)+DX(4,J)
    WL(4)=H*WL(2)
C
      CALL FU(4)
C
    IF (H .GT. 2.) GO TO 46
    IF (Q(4) .GT. Q(1)) GO TO 47
    J=2
    IF (Q(J) .GT. Q(4)) J=4
    IF (Q(J) .GT. Q(3)) J=3
C
66  CALL UMSP(J,1)
C
    IF (TAPE .EQ. 0) GO TO 49
    WRITE(TAPE,6)BGS,Q(1),(X(1,I), I=1,N)
49  IF (ABS(QA-Q(1))/Q(1) .LT. EPS1) GO TO 19
    SZ=SZ+1
    IF (Q(1) .LE. QEPS) GO TO 67
    IF (WL(1) .LE. EPS2) GO TO 19
    IF ((SZ/5)*5 .EQ. SZ) GO TO 50
    IF (SZ .LT. 100) GO TO 7
    KW=2
    GO TO 52
C
50  CALL UMSP(1,3)
C
    SL(3)=SL(1)
C
58  CALL FUA(1)
    CALL NEWTON(K)
C

```

```

      IF (K .NE. 0) GO TO 13
      S=WL(2)/WL(1)
      IF (S .GT. 1.E10) GO TO 13
      IF (Q(2) .LE. Q(1)) GO TO 53
C
  61  CALL UMSP(3,1)
C
      SL(1)=SL(3)
      GO TO 7
  53  IF (S .GT. 5.) GO TO 55
C
  60  CALL UMSP(2,1)
C
      IF (Q(1) .LE. QEPS) GO TO 57
      IF (TAPE .EQ. 0) GO TO 58
      WRITE(TAPE,6)NEW,Q(1),(X(1,I), I=1,N)
      GO TO 58
  55  H=5./S
      DO 59 J=1,N
      DX(2,J)=H*DX(2,J)
  59  X(2,J)=X(1,J)+DX(2,J)
      WL(2)=H*WL(2)
C
      CALL FU(2)
C
      IF (Q(2) .LE. Q(1)) GO TO 60
      GO TO 61
  46  IF (Q(3) .GE. Q(4)) GO TO 65
      H=2+.5*(H-2.)
      IF (H .GE. 2.2) GO TO 64
      J=3
      GO TO 66
  65  J=4
      GO TO 66
C
  29  CALL UMSP(2,4)
      CALL UMSP(3,2)
      CALL UMSP(4,3)
C
      WL(2) = SL(3)
      WL(3) = SL(2)
      DO 8 J=1,N
  8   DX(2,J) = DX(3,J)
      GO TO 63
  67  IF (WL(1) .LT. XEPS) GO TO 21
      GO TO 19
      END

```

```

C      *****
C
C      SUBROUTINE FU(I)
C      *****
C
C      INTEGER*2 I,N,J
C
C      REAL*4 X(4,11),Q(4),F(4,11),XQ(11),FQ(11),DFQ(11,11)
C      REAL*4 DF(4,11,11),VB(4),WL(4),DX(4,11),G(11),GQ,FMAX
C
C      COMMON/NLN/N,X,Q,F,XQ,FQ,DFQ,DF,VB,WL,DX,G,GQ
C
C      DATA FMAX /1.0E16/
C
C      DO 1 J=1,N
C      1 XQ(J) =X(I,J)
C
C      CALL FX(N,XQ,FQ)
C
C      Q(I)=0.
C      DO 2 J=1,N
C      IF(FQ(J).GT.FMAX) FQ(J)=FMAX
C      IF(FQ(J).LT.-FMAX) FQ(J)=-FMAX
C      Q(I)=Q(I)+FQ(J)*FQ(J)
C      2 F(I,J)=FQ(J)
C      RETURN
C      END

```

```

C      *****
C
C      SUBROUTINE FUA(I)
C      *****
C
C      INTEGER*2 I,J,N,K
C
C      REAL*4 X(4,11),Q(4),F(4,11),XQ(11),FQ(11),DFQ(11,11)
C      REAL*4 DF(4,11,11)
C      REAL*4 VB(4),WL(4),DX(4,11),G(11),GQ
C
C      COMMON/NLN/N,X,Q,F,XQ,FQ,DFQ,DF,VB,WL,DX,G,GQ
C
C      DO 1 J=1,N
C      1 XQ(J)=X(I,J)
C
C      CALL DFX(N,XQ,DFQ)
C
C      DO 2 J=1,N
C      DO 2 K=1,N
C      2 DF(I,J,K)=DFQ(J,K)
C      RETURN
C      END

```

```

C *****
C
C SUBROUTINE NEWTON(L)
C *****
C
C INTEGER*2 N,J,K,L
C
C REAL*4 X(4,11),Q(4),F(4,11),XQ(11),FQ(11),DFQ(11,11)
C REAL*4 DF(4,11,11),VB(4),WL(4),DX(4,11),G(11),GQ
C
C COMMON/NLN/N,X,Q,F,XQ,FQ,DFQ,DF,VB,WL,DX,G,GQ
C
C DO 1 J=1,N
C   FQ(J)=F(1,J)
C   DO 1 K=1,N
C     DFQ(J,K)=DF(1,J,K)
C
C   CALL GAUJ(DFQ,FQ,XQ,L,N)
C
C   IF (L .NE. 0) RETURN
C   WL(2)=0.
C   DO 2 J=1,N
C     DX(2,J)=-XQ(J)
C     X(2,J)=X(1,J)+DX(2,J)
C     WL(2)=WL(2)+DX(2,J)*DX(2,J)
C     WL(2)=SQRT(WL(2))
C
C   CALL FU(2)
C
C RETURN
C END

```

```

C *****
C
C SUBROUTINE UMSF(I,J)
C *****
C
C INTEGER I,J,K,N
C
C REAL*4 X(4,11),Q(4),F(4,11),XQ(11),FQ(11),DFQ(11,11)
C REAL*4 DF(4,11,11),VB(4),WL(4),DX(4,11),G(11),GQ
C
C COMMON/NLN/ N,X,Q,F,XQ,FQ,DFQ,DF,VB,WL,DX,G,GQ
C
C DO 1 K=1,N
C   X(J,K)=X(I,K)
C   F(J,K)=F(I,K)
C   WL(J)=WL(I)
C   Q(J)=Q(I)
C RETURN
C END

```

```

C *****
C
C SUBROUTINE VEK(I)
C *****
C
C INTEGER N,I,J,K
C
C REAL*4 X(4,11),Q(4),F(4,11),XQ(11),FQ(11),DFQ(11,11)
C REAL*4 DF(4,11,11),VB(4),WL(4),DX(4,11),G(11),GQ,H
C
C COMMON /NLN/ N,X,Q,F,XQ,FQ,DFQ,DF,VB,WL,DX,G,GQ
C
C GQ=0.
C DO 1 J=1,N
C H=0.
C DO 2 K=1,N
2 H=H+F(I,K)*DF(I,K,J)
C G(J)=H
1 GQ=GQ+H*H
C VB(I)=SQRT(GQ)*2.
C RETURN
C END

```

```

C *****
C
C SUBROUTINE GAUJ(A,R,X,KW,N)
C *****
C
C INTEGER*2 KW,I,J,K,V,W,C,D,N
C
C REAL*4 A(11,11),R(11),X(11),HS
C
C KW=0
C W=0
1 W=W+1
C DO 4 K=W,N
C IF (A(K,W).NE.0.E0)GO TO 2
4 CONTINUE
C KW=1
C RETURN
2 IF (K.EQ.W) GO TO 3
C DO 5 V=W,N
C HS=A(W,V)
C A(W,V)=A(K,V)
5 A(K,V)=HS
C HS=R(W)
C R(W)=R(K)
C R(K)=HS
3 R(W)=R(W)/A(W,W)

```

```

      J=N
7     IF(J.EQ.W-1) GO TO 6
      A(W,J)=A(W,J)/A(W,W)
      J=J-1
      GO TO 7
6     C=K+1
      D=W+1
      DO 8 I=C,N
      DO 9 J=D,N
9     A(I,J)=A(I,J)-A(I,W)*A(W,J)
8     R(I)=R(I)-A(I,W)*R(W)
      IF (W.NE.N) GO TO 1
      I=N
12    X(I)=R(I)/A(I,I)
      K=I-1
11    IF (K.EQ.0) GO TO 10
      R(K)=R(K)-A(K,I)*X(I)
      K=K-1
      GO TO 11
10    I=I-1
      IF (I.NE.0) GO TO 12
      RETURN
      END

```